Aus der Abteilung für Neonatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Mentzel
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Störungen der Temperaturregulation bei Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag, ihre pathophysiologischen Hintergründe und ihre praktische Bedeutung in der Neonatologie

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
THOMAS ROSE
aus Hannover

1979

Aus der Abteilung für Neonatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Mentzel
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Störungen der Temperaturregulation bei Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag, ihre pathophysiologischen Hintergründe und ihre praktische Bedeutung in der Neonatologie

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
THOMAS ROSE
aus Hannover
1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Mentzel
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Michaelis

Gesamtherstellung: **aku** - Fotodruck GmbH, 8600 Bamberg

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Fragestellung	5
2.	Patientengut und Methodik	7
2.1	Patienten	7
2.2	Untersuchungsmethoden	7
2.2.1	Temperaturmessungen, Wärmeproduktion und periphere Durchblutung	7
2.2.2	Säure-Basen-Haushalt	12
2.2.3	Hämatokrit, Blutzucker, Elektrolyte	13
2.3	Definitionen	13
2.4	Statistische Auswertung	15
3.	Ergebnisse	16
3.1	Der Einfluß von Reife und Geburtsgewicht auf die Rectaltemperatur	16
3.2	Die Abhängigkeit der Wärmeproduktion von Reife, Geburtsgewicht und Geburtsmodus bei normalen eutrophen und hypotrophen Kindern	18
3.3	Der Einfluß vom pH des Blutes und von "Stress" auf die Wärmeproduktion	22
3.4	Die Wärmeproduktion bei schwerer Hypoxie	26
3.5	Die Bauchhauttemperatur	29
3.6	Die periphere Durchblutung	31
3.7	Die periphere Durchblutung bei schwerer respiratorischer Acidose	39

		Seite
4.	Diskussion	43
4.1	Zu den Methoden	43
4.2	Die Bedeutung der Rectaltemperatur	45
4.3	Die normale Wärmeproduktion	47
4.4	Die Bedeutung der Bauchhauttemperatur	48
4.5	Die Stressreaktion	50
4.5.1	Ursachen einer Stressreaktion	51
4.5.1.1	Der Geburtsmodus	51
4.5.1.2	Hypotrophie	54
4.5.1.3	Atemnotsyndrom	54
4.5.1.4	Hyperkapnie	55
4.5.1.5	Hypoxie	55
4.5.1.6	Acidose	56
4.5.2	Extrathermoregulatorische Wirkungen der Katecholamine beim Neugeborenen	57
4.5.3	Der Einfluß von CO_2 und Acidose auf die Katecholaminwirkung	59
4.6	Die Wirkung von Katecholaminen, Acidose, CO_2 und O_2 auf die Temperaturregulation des Neugeborenen	60
5.	Diagnostische und therapeutische Konsequenzen	66
6.	Zusammenfassung	71
7.	Literaturverzeichnis	73

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

B_o, B_1, B_2...	Regressionskoeffizienten
m	Mittelwert
n	Zahl der Freiheitsgrade
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient
SSW	Schwangerschaftswoche
s	Standardabweichung
TCI	Thermal Circulation Index
T_A	Bauchhauttemperatur
$T_{Am}-T_{Um}$	mittlerer Temperaturgradient zwischen Bauchhaut und Umgebung
T_F	Fußrückentemperatur
T_{Il}	Inkubatorlufttemperatur
T_{Iw}	Inkubatorwandtemperatur
T_R	Rectaltemperatur
T_{Rm}	mittlere Rectaltemperatur
$T_{Rm}-T_{Am}$	mittlerer Temperaturgradient zwischen Rectum und Bauchhaut
$T_{Rm}-T_{Um}$	mittlerer Temperaturgradient zwischen Rectum und Umgebung
T_R-T_F	Temperaturgradient zwischen Rectum und Fußrücken
T_R-T_U	Temperaturgradient zwischen Rectum und Umgebung
T_U	Umgebungstemperatur
t	Prüfgröße zum Vergleich zweier Mittelwerte nach STUDENT
x	Variable
y	Variable
z	Variable

1. EINLEITUNG

Für den Energiehaushalt des menschlichen Organismus bedeutet die Adaptation an die neue thermische Umgebung nach der Geburt eine große Umstellung. Von diesem Zeitpunkt an muß der Mensch alle Wärmeverluste durch eigene Stoffwechselleistungen ersetzen, um seine Körpertemperatur auf den Sollwert einzustellen.

Nachdem man zunächst vermutet hatte, Neugeborene, vor allem aber Frühgeborene, seien initial poikolotherm, konnte BRÜCK 1961 (15) zeigen, daß diese Kinder auch schon in den ersten Lebensstunden wie homöotherme Organismen reagieren: Kältereize werden mit peripherer Vasokonstriktion (10) und regulativer Steigerung der Wärmeproduktion beantwortet (58, 70). Steigt die Umgebungstemperatur über die Neutraltemperatur - die Temperatur, bei der der Sauerstoffverbrauch und somit die Wärmeproduktion homöothermer Lebewesen ein Minimum erreicht (23) - dann erfolgt eine massive Dilatation der peripheren Blutgefäße (15).

Während jedoch die Neutraltemperatur beim unbekleideten Erwachsenen 26° bis 31°C beträgt (23), liegt sie bei Neugeborenen zwischen 31° und 35°C (eigene Erfahrungswerte). Bei gleichen Temperaturgradienten zwischen Kern und Umgebung ist der Wärmeverlust bei einem 1500 Gramm schweren Frühgeborenen etwa fünfmal, bei einem eutrophen Reifgeborenen etwa viermal so groß wie beim Erwachsenen bezogen auf das Körpergewicht (15). Zudem zeigen Untersuchungen der peripheren Durchblutung Frühgeborener durch Venenverschlußplethysmographie (10), daß diese Kinder eine stark ausgeprägte Vascularisierung der Gliedmaßen besitzen und daß die Ruhedurchblutung normalerweise sehr hoch ist. Mit der starken Durchblutung der Peripherie ist ein hoher Wärmetransport vom

Körperkern zur Haut verbunden. Durch ein im Vergleich zum Erwachsenen ungünstiges Oberflächen-Volumen-Verhältnis und eine nur mangelhafte Ausbildung des Unterhautfettgewebes sind die thermoregulatorischen Kapazitäten vor allem Frühgeborener schon bei geringen Kältebelastungen quantitativ überfordert, so daß die Kerntemperatur absinkt. Auch zu warmen Umgebungstemperaturen vermögen diese Kinder kaum standzuhalten, wobei noch hinzukommt, daß die Fähigkeit zur Schweißsekretion und damit zur Steigerung der Wärmeabgabe durch Verdunstung stark vom Reifegrad der Kinder abhängt (134). Aber auch bei reifen Neugeborenen ist die Schweißsekretion, die etwa bei einer Rectaltemperatur von 37,2 bis 37,3°C einsetzt, wegen der Unreife der Schweißdrüsen wenig effektiv (71, 134).

Neugeborene produzieren Wärme vor allem durch Oxydation von Lipiden aus dem sogenannten braunen Fettgewebe (17, 140). Diese chemische oder zitterfreie Wärmebildung (non-shivering thermogenesis) ist bei Tieren schon lange bekannt. Erste Hinweise darauf liegen von Claude BERNARD (12) vor. SELLERS (137) wies 1954 nach, daß kälteakklimatisierte Ratten ihre Wärmeproduktion erhöhen, ohne daß die elektrische Aktivität in der Skelettmuskulatur zunimmt. 1956 zeigten COTTLE und CARLSON (34), daß Ratten ihre Wärmeproduktion auch nach Lähmung ihrer Muskeln mit Curare steigern können. HSIEH und CARLSON (83) beobachteten 1957 eine Steigerung der chemischen Wärmebildung bei kälteakklimatisierten Ratten nach Noradrenalininjektion. Sie vermuteten, daß Noradrenalin die Hauptrolle bei der Regulation dieses Stoffwechselgeschehens spielt und konnten ihre Hypothese durch Experimente stützen, bei denen sie das sympathische Nervensystem mit Hexamethonium blockierten (84). Inzwischen wurde in vielen Untersuchungen bestätigt,

daß die chemische Wärmebildung durch Stimulation der ß-Rezeptoren gesteigert und entsprechend durch Gabe von ß-Rezeptorenblockern vermindert wird (3, 69, 74, 78, 80, 81, 88, 133). Neben Noradrenalin haben auch Corticosteron (79), Insulin (88) und Wachstumshormon (92) einen calorigenen Effekt. ACTH steigert die chemische Wärmebildung durch ß-Rezeptorenaktivierung, die aber durch Propanolol nicht blockiert wird (65). Kälteexposition führt zu einer Noradrenalinfreisetzung auch beim Neugeborenen (146). Das Noradrenalin bewirkt eine Lipolyse, ablesbar am Anstieg der freien Fettsäuren im Blut (43). Der Sauerstoffverbrauch des Kindes steigt (58, 70, 74). Die Oxydation der Fettsäuren findet vermutlich im braunen Fettgewebe selbst statt. Untersuchungen STONERS (149) an Ratten deuten darauf hin: Nach Kälteexposition nahm die Differenz zwischen der Temperatur des interscapulären braunen Fettgewebes und der Bluttemperatur in der Aorta zu. Da die Temperaturdifferenz entsprechend der Durchblutung dieses Gewebes zudem rechnerisch korrigiert war, ist eine vermehrte Wärmeproduktion im braunen Fettgewebe als Ursache der Temperatursteigerung anzunehmen. HEIM und HULL (64) schlossen aus dem Sauerstoffverbrauch des braunen Fettgewebes, daß dort bis zu 2/3 der chemischen Wärmebildung vonstatten gehen. Weitere Orte der chemischen Wärmebildung sind die Skelettmuskulatur (88) und die Leber (148). Geringe Wärmemengen werden auch im Magen-Darm-Trakt (148) und in einigen anderen Organen gebildet. Wie postmortale Untersuchungen zeigen (66), wird das braune Fettgewebe ähnlich dem Baufett an anderen Körperstellen bei Unterernährung nicht verbraucht. Es steht ganz im Dienste der Wärmebildung.

Man kann heute davon ausgehen, daß sich thermoregulatorische Belastungen für Neugeborene und besonders für

Frühgeborene prognostisch ungünstig auswirken. Schon im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts erkannte der Arzt Pierre-Constant BUDIN (24), daß die Mortalität bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht 98% betrug, wenn die Rectaltemperatur unter 32°C lag, daß sie dagegen auf 23% sank bei Kindern mit Rectaltemperaturen zwischen 32° und 35°C. BUDIN und sein Kollege Martin COUNEY überredeten daraufhin den Direktor des Pariser Zoos, mit ihnen zusammen den ersten Inkubator für Frühgeborene zu bauen. 1896 stellten sie sechs Exemplare davon in Berlin aus mit Frühgeborenen, die ihnen die Charité bereitwillig überlassen hatte, weil die Lebensaussichten dieser Kinder sowieso als äußerst schlecht beurteilt wurden. Es gelang ihnen jedoch, alle sechs Kinder während der Ausstellung am Leben zu erhalten (104, 144). Diese sog. "Kinderbrutanstalt" erregte großes Aufsehen nicht nur in der wissenschaftlichen Welt, sondern auch unter der Berliner Bevölkerung, die eine Mark Eintritt bezahlte, um die Baby-Schau zu sehen.

Nachdem die moderne Ära der Thermoregulation so spektakulär begonnen hatte, dauerte es noch bis zum Jahre 1922, bis Julius Hays HESS im Michael Reese Hospital in Chicago das erste Frühgeborenenzentrum eröffnen konnte (118).

Inzwischen ist wiederholt beschrieben worden, daß Umgebungstemperaturen unterhalb der Neutraltemperatur zu einer Erhöhung der Mortalität bei Früh- und Reifgeborenen führen (18, 25, 39, 139) und daß bei diesen Kindern speziell verstärkt eine metabolische Acidose auftritt (51, 128, 156). STEPHENSON und Mitarb. (143) beobachteten bei Kindern, die unmittelbar nach der Geburt nur geringfügig abgekühlt worden waren, eine

Verminderung des arteriellen Sauerstoffdruckes; sie deuteten dies als Folge der Kontraktion der Lungengefäße aufgrund des reflektorisch erhöhten Katecholaminspiegels. CERUTI (29) stellte fest, daß Neugeborene vor dem 6. Lebenstag auf eine Verminderung der O_2-Spannung in der Einatemluft nicht mehr mit Hyperventilation reagieren, wenn die Umgebungstemperatur von zunächst 32°-34° auf unter 28°C gesenkt wird.

Kinder, die zu schnell erwärmt oder überwärmt werden oder die starken Temperaturschwankungen ausgesetzt sind, neigen vermehrt zu Apnoeanfällen (37, 38, 71, 124, 144).

Für Neugeborene, insbesondere für Frühgeborene ist es deshalb von vitalem Interesse, daß die Umgebungstemperatur ihren Bedürfnissen genau angepaßt wird. Das gilt besonders für pathologische Zustände, bei denen sich zusätzliche thermische Belastungen fatal auswirken können.

Andererseits wird durch die enge Verflechtung der chemischen Wärmebildung mit dem übrigen Stoffwechsel verständlich, daß metabolische Störungen nicht ohne Einfluß auf die Temperaturregulation bleiben können. Hier ist besonders an Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes zu denken sowie an Situationen, die mit einem erhöhten Blutspiegel calorigener Hormone einhergehen, z. B. Stress.

1.1 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst die optimale Inkubatortemperatur für Neugeborene von unterschiedlicher Reife und Geburtsgewicht ermittelt werden.

Dabei sollten besonders bei Neugeborenen mit postnatalen Adaptationsstörungen wie Asphyxie, Störungen des Säure-Basen-Haushalts und Atemnotsyndrom die Wärmeproduktion und der Wärmebedarf bestimmt werden.

Außerdem sollte untersucht werden, wie sich der Geburtsmodus auf die Temperaturregulation auswirkt.

Ein weiteres Ziel war die Klärung der Frage, inwieweit thermoregulatorisches Fehlverhalten zur Diagnostik postnataler Adaptationsstörungen herangezogen werden kann.

2. PATIENTENGUT UND METHODIK

2.1 Patienten

Im Zeitraum vom April 1974 bis Mai 1975 wurden 78 Früh- und Reifgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 750 und 5180 Gramm untersucht. Es konnten jedoch nur die Ergebnisse von 59 Kindern in die statistische Auswertung eingehen. Die anderen 19 Patienten wiesen Befunde auf, die möglicherweise die Thermoregulation in stärkerem Maße beeinflussen (z. B. Polyglobulie (s. u.), Hypertrophie), oder sie mußten sich Behandlungen unterziehen, die den Untersuchungsgang störten (z. B. Blutaustausch, Nabelarterienkatheterisierung). In einigen Fällen wurden nachträglich Fehler bei der Temperaturregistrierung festgestellt, so daß auch diese Kinder für eine weitere Auswertung ausfielen.

Die Entbindungen fanden, bis auf eine Hausgeburt, in der Universitätsfrauenklinik Tübingen oder in Krankenhäusern der näheren Umgebung statt. Wegen Unreife, Asphyxia neonatorum, Atemnotsyndrom oder anderer Auffälligkeiten wurden die Kinder während der ersten Lebensstunden in die Universitätskinderklinik Tübingen transportiert, wo sie sofort in vorgewärmte Inkubatoren gelegt wurden.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Temperaturmessungen, Wärmeproduktion und periphere Durchblutung

Die Temperaturmessungen erfolgten mit Thermistorsonden, die mit Temperaturmeßgeräten verbunden waren (Yellow

Springs Instruments (YSI) Modelle 43 TA und 44 TJ). Die Temperaturen wurden über einen Meßstellenwähler (Kipp & Zonen Channel Selector BA 5) durch einen Vierkanalkompensationsschreiber (Kipp & Zonen Micrograph BD 5) kontinuierlich registriert. Zur Messung der Rectaltemperatur (T_R) wurde eine Thermistorsonde (YSI Mod.-Nr. 402) vier bis fünf Zentimeter in das Rectum eingeführt. Weitere Meßpunkte waren die Haut des Fußrückens (T_F) und die Bauchhauttemperatur (T_A) über der Leber ca. 0,5 cm unterhalb des Rippenbogens in der rechten Medicoclavicularlinie (jeweils YSI Mod.-Nr. 409). Außerdem wurde die Inkubatorlufttemperatur (T_{Il}) 10 bis 15 cm über dem Nabel des Kindes gemessen (YSI Mod.-Nr. 405) und die Inkubatorwandtemperatur (T_{Iw}) an der Innenseite der Plexiglasdecke bestimmt (YSI Mod.-Nr. 408). Die Meßgenauigkeit betrug $\pm$ 0,1°C.

Die kontinuierliche Registrierung begann sobald wie möglich nach der Geburt und dauerte so lange, bis die Kinder 24 Stunden alt waren. Dabei waren alle Kinder mit einer Windel bekleidet. Mußten ein Blutaustausch oder eine Phototherapie vorgenommen werden, so wurde die Registrierung an dieser Stelle abgebrochen. Ebenfalls beendet wurde die Untersuchung zu dem Zeitpunkt, an dem die Kinder zum ersten Mal eiweißhaltige Nahrung erhielten. Denn es mußte in diesen Fällen mit einer Änderung des thermischen Verhaltens wegen der starken spezifisch dynamischen Wirkung von Eiweiß gerechnet werden. (MESTYAN und Mitarb. (108) stellten bei Untersuchungen an 24 Frühgeborenen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs um durchschnittlich 30 % nach Sondenmahlzeiten fest, auch dann, wenn die Kinder in thermisch neutraler Umgebung sich befanden).

Der Kalkulation der Wärmeproduktion liegt die Überlegung zugrunde, daß die Wärmebildung im thermischen Gleichgewichtszustand (s. u.) genauso groß ist wie die Wärmeabgabe. Die Wärmeabgabe erfolgt auf vier Wegen: Konvektion, Konduktion, Verdunstung und Strahlung. Diese Mechanismen sind von HEY bei einem 2000 Gramm schweren und eine Woche alten Säugling in zugfreier Umgebung und bei mäßiger Luftfeuchtigkeit hinsichtlich ihrer quantitativen Aufteilung untersucht worden. Die Resultate sind in Tabelle 1 wiedergegeben (aus 71):

Art der Wärmeabgabe	Umgebungstemperatur		
	30°C	33°C	36°C
Strahlung	43%	40%	24%
Konvektion	37%	33%	19%
Verdunstung	16%	24%	56%
Konduktion	4%	3%	1%

Tab. 1: Quantitative Verteilung der Wärmeabgabe bei verschiedenen Umgebungstemperaturen (nach 71)

Dabei fällt auf, daß das Verteilungsmuster stark von der Umgebungstemperatur abhängt. Bei Temperaturen um 33°C, wie sie in der Frühgeborenenpflege am häufigsten vorkommen, werden dieser Aufstellung zufolge etwa 3/4 der Wärme durch Konvektion und Strahlung abgegeben, 1/4 auf einem Weg, der mit einfachen Methoden nicht meßbar ist.

Mit den vorliegenden Mitteln war es nur möglich, die Wärmeabgabe durch Strahlung und Konvektion relativ abzuschätzen.

Für die Strahlung gilt das Gesetz von STEFAN BOLTZMANN, jedoch sind nach ASCHOFF (3) die Wärmeverluste durch Strahlung im Bereich normaler Temperaturen der Temperaturdifferenz zwischen Haut und Umgebung (hier: Inkubatorinnenwand) nahezu proportional unter der Voraussetzung, daß sich die Größe der abstrahlenden Fläche nicht ändert.

Für die Konvektion gilt die Gleichung:

$$\frac{Q}{t} = a.F.(T_1-T_2) \qquad \text{(Gl. 1, aus 61)}$$

Q/t ist die pro Zeiteinheit abgegebene Wärmemenge, a die Wärmeübergangszahl, F die am Wärmeaustausch teilnehmende Fläche und T_1 und T_2 die Temperaturen der Medien, zwischen denen der Wärmetransport stattfindet, in diesem Fall also Haut- und Inkubatorlufttemperatur. Für die Wärmeabgabe durch Konvektion ist also ebenfalls nur die Temperaturdifferenz zwischen Haut und Umgebung relevant, da alle anderen Faktoren konstant bleiben. Zur Vereinfachung der Kalkulation der gesamten Wärmeabgabe durch Konvektion und Strahlung wurde daher das arithmetische Mittel aus T_{Il} und T_{Iw} bestimmt und als Umgebungstemperatur T_U bezeichnet. Dieses Verfahren ergibt ähnliche Resultate wie der Vorschlag von HEY (71), für jede 7°C, die die Temperatur des Raumes, in dem der Inkubator steht, unter T_{Il} liegt, 1°C von T_{Il} abzuziehen.

Da die exakte Bestimmung der integrierten Hauttemperatur nach PFLEIDERER und BÜTTNER (126) neun Meßpunkte erfordert, ließ sich diese Methode wegen des zu großen Aufwandes für die Kinder nicht durchführen. Statt dessen wurde der Gradient zwischen der Rectaltemperatur und der Umgebungstemperatur T_R-T_U als relatives Maß für die Wärmeproduktion herangezogen. Dabei mußte die Verfälschung

durch die Vernachlässigung der Hautdurchblutung in Kauf genommen werden.

Die relative Luftfeuchtigkeit betrug 60 bis 100 %, sodaß exzessive Wärmeverluste, wie sie bei großen Dampfdruckdifferenzen zwischen Haut und Umgebung vorkommen, vermieden wurden.

Diese Methode der Wärmeproduktionsbestimmung kann natürlich keine absoluten Zahlen liefern, sie läßt aber Vergleiche zwischen den einzelnen Kindern zu und ist zudem mit relativ wenig Belastungen für den Patienten und das Pflegepersonal verbunden.

Bei den ersten 23 Kindern wurden T_R, T_A, T_{Il} und T_{Iw} aufgezeichnet. Dabei stellte sich heraus, daß T_{Il} und T_{Iw} weitgehend parallel verliefen. Da nur vier Meßpunkte registriert werden konnten, wurde bei den restlichen Kindern auf die kontinuierliche Registrierung von T_{Iw} verzichtet und statt dessen T_F aufgezeichnet. T_{Iw} wurde in diesen Fällen mehrmals einzeln bestimmt und die jeweiligen Differenzen zu T_{Il} ermittelt. Der Mittelwert dieser Differenzen ergab die durchschnittliche Abweichung zwischen T_{Il} und T_{Iw}. Unter der Voraussetzung, daß sich T_{Il} nicht wesentlich änderte, war diese Abweichung während der gesamten Registrierdauer konstant.

Aus den vom Kompensationsschreiber aufgezeichneten vier Kurven wurden alle 30 Minuten die jeweiligen Temperaturen abgelesen. Da sich die Inkubatoren periodisch aufheizten, mußte für alle 30-Minuten-Perioden die mittlere Inkubatortemperatur bestimmt werden. Dazu wurde durch die Temperaturkurve nach Augenmaß die am besten passende Gerade gezogen. Mit Hilfe des von BURTON (27) beschriebenen "Thermal Circulation Index" (TCI) war es

möglich, aus T_R, T_F und T_U die periphere Durchblutung zu ermitteln. Für den dimensionslosen TCI gilt die Gleichung:

$$TCI = \frac{\text{externer physikalischer Temperaturgradient}}{\text{interner physiologischer Temperaturgradient}}$$

(Gl. 2, nach 27)

Der Wert für den TCI wurde dabei aus dem von BURTON (27) veröffentlichten Nomogramm abgelesen.

2.2.2 Säure-Basen-Haushalt

Die Untersuchung des Säure-Basen-Haushaltes erfolgte mit Kapillarblut aus der Ferse oder arteriellem Blut, das mit Hilfe eines Nabelarterienkatheters aus der Aorta oder durch Punktion der Arteria radialis gewonnen wurde. Ein Teil der Proben wurde nach der Methode von ASTRUP analysiert (Radiometer Copenhagen Typ AME 1c). In den anderen Fällen wurden die Säure-Basen-Parameter durch Blutgasanalyse ermittelt. (Instrumentation Laboratory Inc. Autosampler Modell 127 gekoppelt mit Modell 113 oder Gas Check AVL - 937 - C). Dabei mußte die schlechte Korrelation des pH und besonders des pCO_2 und pO_2 zwischen arteriellem Blut und Kapillarblut (98) in Kauf genommen werden. GANDY und Mitarb. (52) stellten Unterschiede zwischen den pH-Werten im arteriellen Blut und Kapillarblut bis zu 0,15 pH-Einheiten fest. Beim pCO_2 wurden Unterschiede bis zu 48 mm Hg gemessen, während beim Basen-Defizit nur Abweichungen von 1,1 $\pm$ 0,2 mäqu./l beobachtet wurden.

2.2.3 Hämatokrit, Blutzucker, Elektrolyte

Der Hämatokrit wurde mit Kapillarblut durch Zentrifugation in heparinisierten Glaskapillaren ermittelt. Kinder mit einem Hämatokrit über 70 % wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen, da bei ihnen die erhöhte Viscosität des Blutes möglicherweise mit einer Abnahme der peripheren Durchblutung verbunden ist, was sich thermoregulatorisch auswirkt. Nach Untersuchungen von BERGQUIST und ZETTERSTRÖM (11) ist beim Neugeborenen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Viscosität und Durchblutung oder zwischen Viscosität und peripherem Widerstand nachweisbar, solange der Hämatokrit 70 % nicht übersteigt.

Blutzuckerbestimmungen erfolgten mit der GOD-Perid^{R}-Methode (Boehringer Mannheim). Elektrolyte wurden flammenphotometrisch ermittelt.

2.3 Definitionen

Als Neugeborene werden alle Kinder vom 1. bis 7. Lebenstag bezeichnet. Neugeborene, die vor der 38. Schwangerschaftswoche geboren werden, sind Frühgeborene. Reifgeborene haben ein Gestationsalter von 38 bis 42 Wochen. Spätgeborene sind Kinder mit einem Gestationsalter von mehr als 42 Wochen.

Eutroph sind alle Kinder, deren Geburtsgewicht in der intrauterinen Wachstumskurve nach HOSEMANN (aus 62) im Bereich der 10. bis 90. Perzentile liegt. Kinder mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile sind hypertroph, unterhalb der 10. Perzentile hypotroph.

Bei mehreren Untersuchungen wurden die Kinder in Gruppen eingeteilt nach dem Gesichtspunkt, ob sie in stärkerem Maße Stress ausgesetzt waren oder nicht. Als Stressfaktoren wurden folgende Parameter angesehen:

1. Apgar unter 6 fünf Minuten nach der Geburt bei Kindern, die vaginal geboren wurden.
2. pH-Wert unter 7,25 ab der 9. Stunde nach der Geburt. (Dieses pH wurde willkürlich als Grenzwert festgesetzt. Verbindliche Normalwerte liegen zumindest für Frühgeborene m. W. nicht vor. Die veröffentlichten Daten weisen außerdem beträchtliche Abweichungen voneinander auf. ROGNER und FRENZEL (129) stellten bei Untersuchungen an normalen Neugeborenen einen Ausgleich der Neugeborenenacidose erst am 3. und 4. Lebenstag fest. KOCH und WENDEL beobachteten bei 79 Neugeborenen nach der Geburt einen kontinuierlichen Anstieg des pH (99). Fünf Stunden p. p. wurde im arteriellen Blut im Durchschnitt der Wert 7,339 erreicht. Die Streubreite betrug 7,256 bis 7,389. Da die Acidose in den nächsten Stunden weiter ausgeglichen wurde, erscheint es gerechtfertigt, pH-Werte unter 7,25 später als 8 Stunden p. p. bei Reifgeborenen als außerhalb des Normbereiches liegend zu bewerten. Dieser Maßstab wurde auch bei Frühgeborenen angewendet.)
3. Ausgeprägte Einziehungen bei der Inspiration.
4. Exspiratorisches Stöhnen.
5. Silverman-Index über 3.

Wies ein Kind einen oder mehrere dieser Faktoren auf, wurde es als "gestresst" eingeordnet. Die meisten Kinder kamen unterkühlt, einige aber auch überwärmt in der Tübinger Kinderklinik an. Durch geeignete Wahl der Inkubatortemperatur normalisierte sich ihre

Rectaltemperatur im Verlauf von einigen Stunden in den meisten Fällen. Der thermische Gleichgewichtszustand beginnt zu dem Zeitpunkt, an dem die Rectaltemperatur bei vorheriger Unterkühlung nicht mehr steigt bzw. bei vorheriger Überwärmung nicht mehr sinkt für jeweils mindestens 1 1/2 Stunden. Er endet, wenn sich die Inkubatortemperatur um mehr als ein Grad C ändert.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit elektronischen Taschenrechnern. Die Ergebnisse auf den Seiten 18 und 20 wurden vom Biomathematischen Institut der Universität Tübingen überprüft. Bei der Wiedergabe der statistischen Berechnungen fand folgende Nomenklatur Verwendung:

B_o, B_1 B_2...	Regressionskoeffizienten
m	Mittelwert
n	Zahl der Freiheitsgrade
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient
s	Standardabweichung
t	Prüfgröße zum Vergleich zweier Mittelwerte nach STUDENT
x, y, z...	Variablen

3. ERGEBNISSE

3.1 Der Einfluß von Reife und Geburtsgewicht auf die Rectaltemperatur

Zu dieser Untersuchung wurden die Daten der eutrophen und hypotrophen Kinder herangezogen, die vaginal geboren waren und nicht unter Stress standen. Außerdem durfte der Mittelwert der zwischen der 9. und 24. Lebensstunde je einschließlich gemessenen pH-Werte im arteriellen Blut oder Kapillarblut nicht unter 7,30 liegen. Statistisch wurde die Korrelation zwischen der mittleren Rectaltemperatur (= T_{Rm} = Mittelwert aus den halbstündlich abgelesenen Rectaltemperaturen im thermischen Gleichgewichtszustand) und der Reife (in Schwangerschaftswochen (SSW) bzw. dem Geburtsgewicht untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 und den Abbildungen 1 und 2 wiedergegeben. Die Regressionsgleichung hat in diesem Fall die Form

$$z = B_o + B_1 y$$

	Untersuchte Korrelation	
	T_{Rm}/Reife	T_{Rm}/Geburtsgew.
n	19	19
r	0,434	0,503
p	$> 5\%$	$< 5\%$
B_o	35,276°C	36,159°C
B_1	0,040°C/SSW	0,231°C/kg

Tab. 2: Korrelation zwischen Rectaltemperatur und Reife bzw. Geburtsgewicht

Sowohl die Reife als auch das Geburtsgewicht sind mit der mittleren Rectaltemperatur positiv korreliert. Die Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und T_{Rm} ist statistisch signifikant und stärker als die Korrelation zwischen der Reife und T_{Rm}.

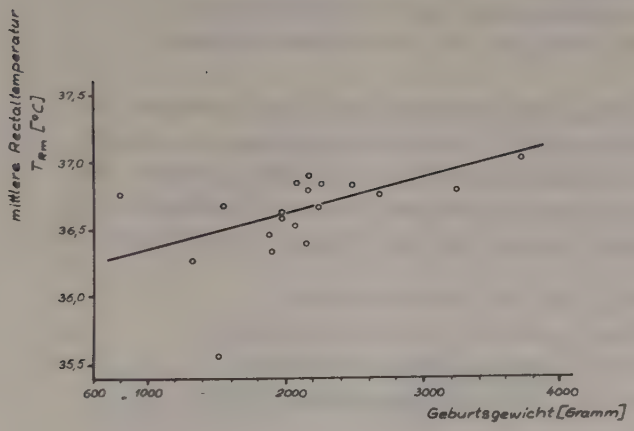


Abb. 1: Abhängigkeit der mittleren Rectaltemperatur vom Geburtsgewicht

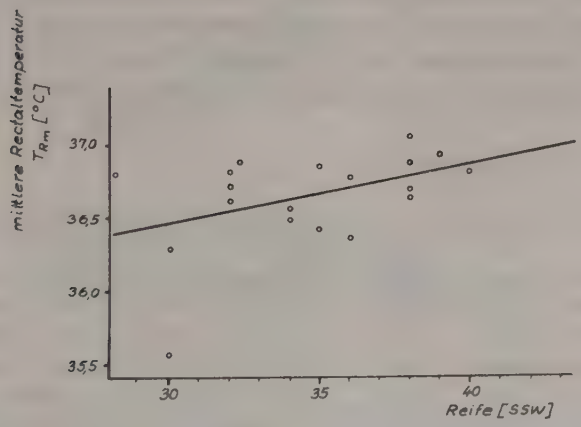


Abb. 2: Abhängigkeit der mittleren Rectaltemperatur von der Reife

3.2 Die Abhängigkeit der Wärmeproduktion von Reife, Geburtsgewicht und Geburtsmodus bei normalen eutrophen und hypotrophen Kindern

Zur Untersuchung der Wärmeproduktion bei normalen Neugeborenen wurden alle Kinder herangezogen, die nicht unter Stress standen und deren durchschnittlicher pH-Wert ab der 9. Lebensstunde nicht unter 7,30 lag (s.S. 16). Die Kinder wurden in vier Gruppen eingeteilt:

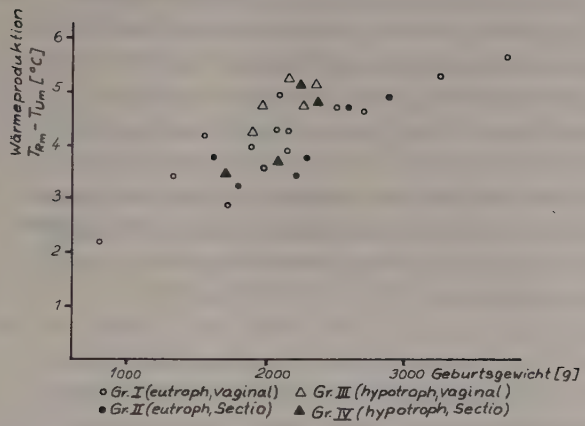
I. eutrophe, vaginal geborene Kinder
II. eutrophe, durch Sectio geborene Kinder
III: hypotrophe, vaginal geborene Kinder
IV: hypotrophe, durch Sectio geborene Kinder

Zur statistischen Auswertung wurde zunächst der Mittelwert aus den halbstündlichen Werten für den Gradienten T_R-T_U gebildet. Dann wurde die Abhängigkeit dieses Gradienten T_{Rm}-T_{Um} vom Geburtsgewicht in allen vier Gruppen ermittelt. Die Ergebnisse der Regressionsrechnung sind in Tabelle 3 wiedergegeben und in den Abbildungen 3 und 4 graphisch dargestellt. Die Regressionsgeraden haben die Form

$$z = B_o + B_1 y$$

Gr.	n	r	p	$B_o \pm$ 95%-Konfidenzintervall	$B_1 \pm$ 95%Konfidenzintervall
I	14	0,882	$<1\%$	$1{,}794 \pm 0{,}779^{\circ}C$	$1{,}105 \pm 0{,}347^{\circ}C/kg$
II	6	0,807	$>5\%$	$1{,}406 \pm 2{,}667^{\circ}C$	$1{,}150 \pm 1{,}169^{\circ}C/kg$
III	5	0,742	$>5\%$	$0{,}887 \pm 6{,}530^{\circ}C$	$1{,}868 \pm 3{,}097^{\circ}C/kg$
IV	4	0,839	$>5\%$	$-0{,}859 \pm 10{,}224^{\circ}C$	$2{,}467 \pm 4{,}859^{\circ}C/kg$

Tab. 3: Korrelation zwischen Wärmeproduktion und Geburtsgewicht



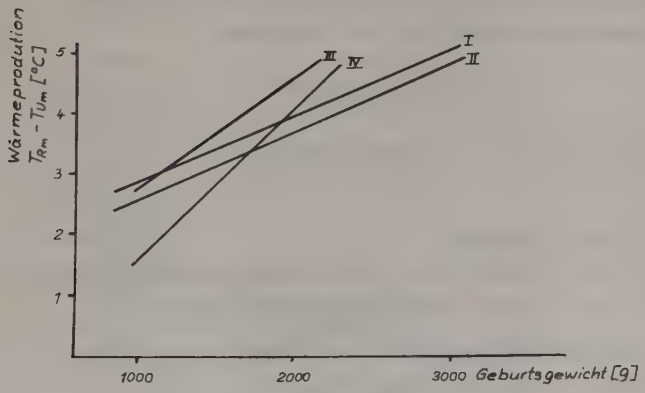


Abb. 3 und 4: Abhängigkeit der Wärmeproduktion vom Geburtsgewicht. (Um eine bessere Übersicht zu erzielen, wurden die Meßpunkte (oben) getrennt von den Regressionsgeraden (unten) dargestellt.)

Diese Zahlen legen die Vermutung nahe, daß der Gradient T_{Rm}-T_{Um} bei Kindern, die durch Sectio geboren wurden, niedriger ist als bei gleich schweren und gleich reifen vaginal geborenen Kindern. Reifere Kinder scheinen außerdem mehr Wärme zu produzieren als gleich schwere, aber weniger reife, wie aus dem Vergleich der Gruppen I und III sowie II und IV ersichtlich ist. Diese Unterschiede lassen sich jedoch mit den vorliegenden Fällen statistisch nicht absichern, da die Gruppen II, III und IV zu klein sind und dementsprechend eine enorme Streuung aufweisen.

Da sowohl die Reife als auch das Geburtsgewicht den Gradienten T_{Rm}-T_{Um} beeinflussen, wurde durch multiple Regressionsrechnung versucht, die Abhängigkeit von diesen beiden Parametern im Einzelnen zu prüfen. Dazu wurden alle Werte der Gruppen I und II herangezogen. Die Regressionsgleichung hat nun die Form

$$z = B_o + B_1 x + B_2 y$$

Die Rechnung führte zu folgendem Ergebnis:

$n = 19$
$B_o = -2{,}428 \pm 2{,}524\,^{\circ}C$
$B_1 = 0{,}458 \pm 0{,}465\,^{\circ}C/kg$ (Geburtsgewichtskoeffizient)
$B_2 = 0{,}167 \pm 0{,}093\,^{\circ}C/SSW$ (Reifekoeffizient)

(Die Regressionskoeffizienten sind jeweils mit ihren 95%-Konfidenzintervallen angegeben.)

Das Geburtsgewicht hat keinen statistisch signifikanten Einfluß auf den Gradienten T_{Rm}-T_{Um}, denn Null liegt noch im 95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten B_1. Das Wärmeproduktionsvermögen wird überwiegend von der Reife der Kinder bestimmt.

Aus den vorliegenden Daten lassen sich für eutrophe Früh- und Reifgeborene thermische Erwartungswerte errechnen, die für die Therapie wichtig sind. In Abb. 5 sind diese Werte für die Rectaltemperatur und die Umgebungstemperatur in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht dargestellt. Sie wurden mit Hilfe der Koeffizienten aus Tab. 2 (S. 16) und auf S. 20 bestimmt. Dabei wurde für die Schwangerschaftsdauer der Wert verwendet, der auf der intrauterinen Wachstumskurve nach HOSEMANN (aus 62) auf der 50. Perzentile liegt. Obwohl die Reife der ausschlaggebende Faktor für die Wärmeproduktion ist, wurde an dieser Stelle dem Geburtsgewicht der Vorzug gegeben, da bei der Gewichtsbestimmung wesentliche Irrtümer ausgeschlossen sind, während die Festlegung der Reife eines Kindes mitunter schwierig sein kann.

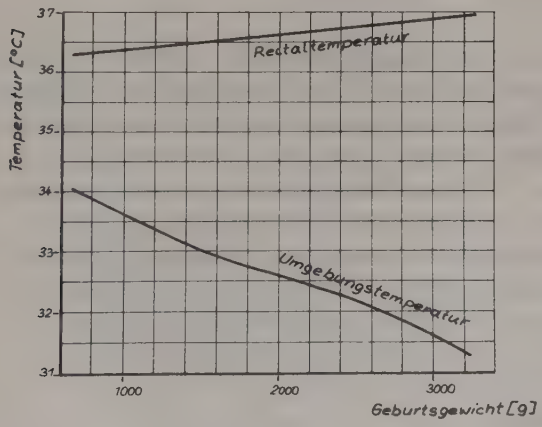


Abb. 5: Erwartungswerte für Rectaltemperatur und Umgebungstemperatur in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

3.3 Der Einfluß vom pH des Blutes und von "Stress" auf die Wärmeproduktion

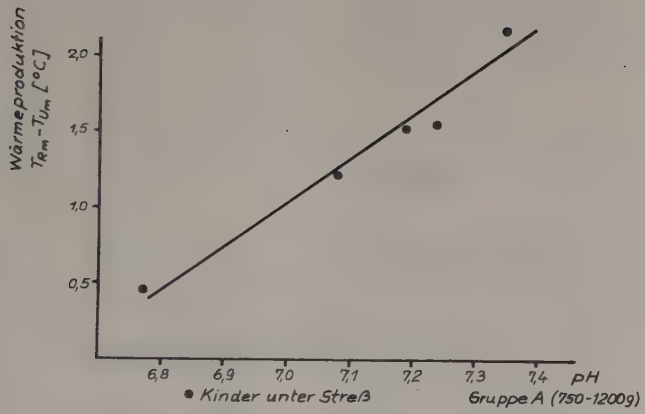
Zu dieser Untersuchung wurden die Daten aller eutrophen vaginal oder durch Sectio geborenen Kinder verwendet. Die Kinder wurden nach dem Geburtsgewicht in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe A: Kinder mit einem Geburtsgewicht von 750 bis 1200 Gramm
Gruppe B: Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1500 bis 1999 Gramm
Gruppe C: Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2000 bis 2499 Gramm
Gruppe D: Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2500 Gramm und darüber

(Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1200 und 1499 Gramm waren nicht vorhanden.)

Es wurde zunächst unabhängig davon, ob die Kinder Stress ausgesetzt waren oder nicht, der Zusammenhang zwischen dem mittleren pH-Wert im arteriellen Blut oder Kapillarblut im Zeitraum von der 5. bis 24. Lebensstunde je einschließlich (= Mittelwert aller in diesem Zeitraum gemessenen pH-Werte) und dem Gradienten $T_{Rm}-T_{Um}$ im thermischen Gleichgewichtszustand untersucht. Die Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsrechnungen sind in Tabelle 4 und in den Abbildungen 6.1 bis 6.4 wiedergegeben. Die Regressionsgerade hat die Form

$$z = B_o + B_1 y$$



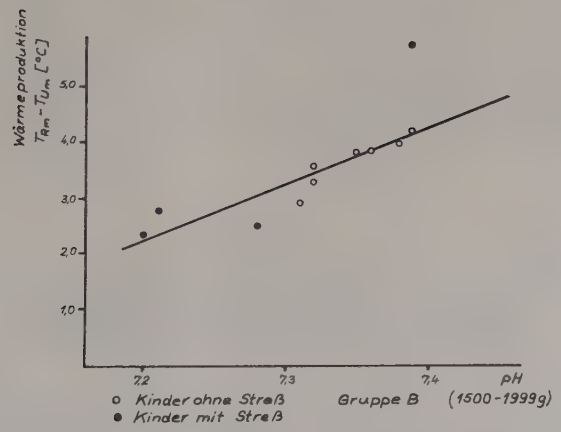
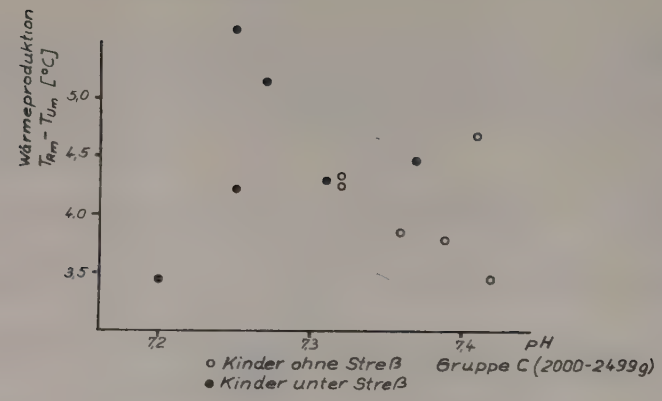


Abb. 6.1 u. 6.2: Abhängigkeit der Wärmeproduktion vom pH in den Gruppen A und B



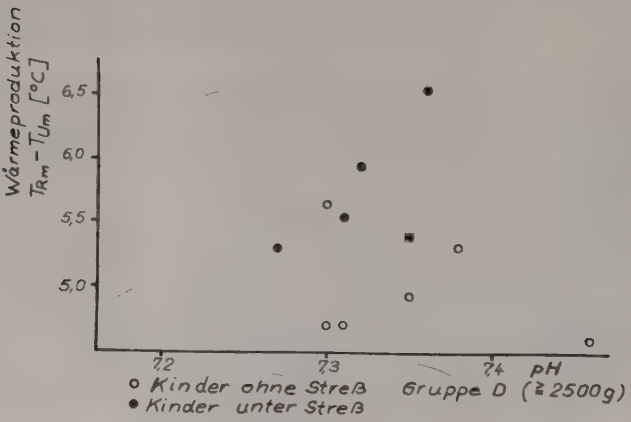


Abb. 6.3 u. 6.4: Abhängigkeit der Wärmeproduktion vom pH in den Gruppen C und D

Gruppe	r	n	p	B_o	B_1
A	0,979	5	<1%	-18,533°C	2,795°C/pH-Einh.
B	0,812	11	<1%	-84,606°C	12,040°C/pH-Einh.
C	0,045	12	>5%		
D	0,016	11	>5%		

Tab. 4: Korrelation zwischen dem pH und T_{Rm}-T_{Um}

In den Gruppen A und B ist der Gradient T_{Rm}-T_{Um} eng mit dem pH korreliert, während in den Gruppen C und D, also bei reiferen Kindern, überhaupt kein Zusammenhang zwischen diesen Parametern besteht.

Während jedoch Stress den Gradienten in den Gruppen A und B nicht nachweisbar beeinflußt, haben Kinder unter Stressbedingungen in den Gruppen C und D eine höhere Wärmeproduktion als normale, obwohl der mittlere pH-Wert bei den Kindern unter Stressbedingungen eher niedriger liegt als bei den normalen. Die statistische Auswertung ist in Tabelle 5 wiedergegeben. Der Vergleich der gestressten Kinder mit den normalen erfolgte mit STUDENT's t-Test. Der Unterschied in der Wärmeproduktion ist in Gruppe D signifikant.

Gruppe		T_{Rm}-T_{Um} (m±s)	n	t	p	pH(m±s)
C	normal	4,052 ± 0,452°C	6	2,187	>5%	7,368 ± 0,044
	unter Stress	4,744 ± 0,599°C	5			7,290 ± 0,051
D	normal	4,998 ± 0,419°C	6	2,678	<5%	7,350 ± 0,063
	unter Stress	5,758 ± 0,524°C	5			7,322 ± 0,036

Tab. 5: Der Einfluß von Stress auf den Gradienten T_{Rm}-T_{Um}

Dabei wurde in der Gruppe C ein Kind nicht in die statistische Auswertung einbezogen. Es hatte einen mittleren pH-Wert von 7,20, der deutlich unter dem pH aller anderen Kinder dieser Gruppe lag. T_{Rm}-T_{Um} betrug 3,45°C. In diesem Fall ist wahrscheinlich die geringe Wärmeproduktion trotz Stressbedingungen auf den niedrigen pH-Wert zurückzuführen.

Bei sehr unreifen Frühgeborenen wird die Wärmeproduktion also im wesentlichen vom pH-Wert bestimmt, auch im Bereich von 7,25 bis 7,40, in dem bei reiferen Kindern die Wärmebildung pH-unabhängig ist. Man muß aber annehmen, daß bei einer ausgeprägteren Acidose auch bei reifen Kindern eine Verminderung der Wärmeproduktion eintritt.

Im pH-Bereich von 7,25 bis 7,40 übt Stress bei reiferen Kindern den Haupteinfluß auf die Wärmebildung aus. Dieser Parameter tritt bei sehr unreifen Kindern in den Hintergrund.

3.4 Die Wärmeproduktion bei schwerer Hypoxie

Bei einem Kind war es möglich, den Verlauf des Gradienten T_R-T_U bei verschiedenen Werten der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes unter thermisch vergleichbaren Bedingungen zu verfolgen, da durch Anpassung der Inkubatortemperatur an die jeweiligen Bedürfnisse des Kindes annähernd ein thermischer Gleichgewichtszustand hergestellt werden konnte: die Rectaltemperatur blieb annähernd konstant.

Das Kind wurde in der 33. Schwangerschaftswoche spontan aus Hinterhauptslage geboren und war mit einem Geburtsgewicht von 1190 Gramm hypotroph.

Der Apgar-Wert betrug nach einer Minute 6. Die Atmung war von Geburt an insuffizient. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte massive hyaline Membranen der Lunge. Da sich der Zustand des kleinen Patienten rapide verschlechterte, wurde das Kind 7 Stunden nach der Geburt intubiert und mit 100% Sauerstoff beatmet. Gleichzeitig wurde ein Nabelarterienkatheter gelegt. (Das Kind blieb aber weiterhin mit einer Windel bekleidet.) 14 1/2 Stunden nach der Geburt sank die Herzfrequenz auf unter 40/min. ab. Intravenöse Injektion von Alupent führte zu einer vorübergehenden Besserung. 17 1/2 Stunden post partum verstarb das Kind imHerzversagen.

Die Parameter des Säure-Basen-Haushaltes, der arterielle Sauerstoffdruck sowie die Verläufe der Rectaltemperatur und des Gradienten T_R-T_U sind in Abb. 7 dargestellt. Durch die Ateminsuffizienz trat zunächst eine schwere Hypoxie ein. Der Verlauf der Säure-Basen-Parameter wies den von SALING (130) beschriebenen typischen Verlauf bei Hypoxie auf: nach Einsetzen der anaeroben Glykolyse fiel der durch die Störung des Gasaustausches zunächst erhöhte CO_2-Druck wieder ab, bei einem hohen Spiegel organischer Säuren im Blut. Mit dem Absinken des pO_2 und des pH sank auch der Gradient T_R-T_U. Er stieg bei der vorübergehenden Besserung dieser Werte wieder an, um präfinal rapide abzufallen.

Bei diesem Kind findet sich eine enge Korrelation zwischen dem arteriellen Sauerstoffdruck und dem pH einerseits und der Wärmeproduktion andererseits. Man kann den Daten allerdings nicht entnehmen, ob die Verminderung der Wärmeproduktion allein durch die Hypoxie hervorgerufen wird oder ob das pH den entscheidenden Einfluß auf dieses Stoffwechselgeschehen ausübt.

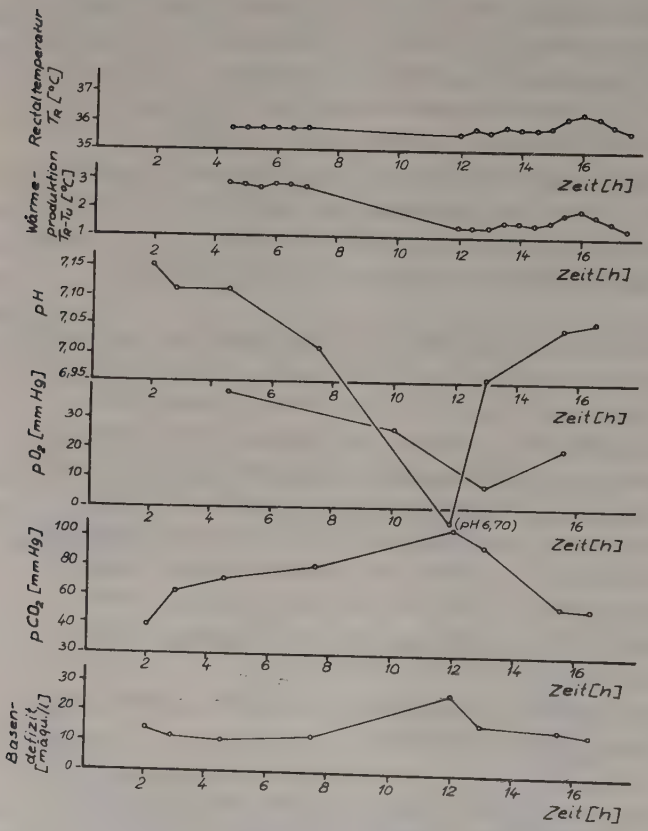


Abb. 7: Verlauf der Wärmeproduktion bei schwerer Hypoxie

3.5 Die Bauchhauttemperatur

Bei der Untersuchung der Bauchhauttemperatur (T_A) zeigte sich zunächst, daß dieser Parameter stark von Änderungen der thermischen Umgebung beeinflußt wird. Wurde z.B. die Windel einige Zentimeter näher an die Thermistorsonde herangeschoben, stieg T_A bis zu 0,5°C an. Mußte die Windel ganz vom Abdomen entfernt werden, weil das Kind z.B. einen Nabelarterienkatheter erhielt, sank T_A rapide ab. Entsprechende Auswirkungen hatten auch Manipulationen an der Nabelbinde.

Bei einigen Kindern mit sehr dünnen Bauchdecken überstieg T_A zuweilen T_R.

Mit allen normalen eutrophen und hypotrophen, vaginal oder durch Sectio geborenen Kindern wurde die Abhängigkeit des Gradienten $T_{Rm}-T_{Am}$ (= Mittelwert aus den halbstündlich bestimmten Gradienten T_R-T_A im thermischen Gleichgewichtszustand) vom Geburtsgewicht untersucht. Es stellte sich eine enge Korrelation zwischen diesen beiden Parametern heraus, die in Abbildung 8 graphisch dargestellt ist. Die Regressionsrechnung ergab folgende Zahlen:

$n = 29$
$r = 0,755$
$p < 1\%$
$B_o = -0,308°C$
$B_1 = 0,410°C/kg$

(Die Regressionsgleichung hat die Form $z = B_o+B_1y$)

Der Gradient $T_{Rm}-T_{Tm}$ nimmt also mit steigendem Geburtsgewicht erheblich zu. Bei Kindern mit postnatalen Adaptationsstörungen besaßen die Bauchhauttemperatur oder

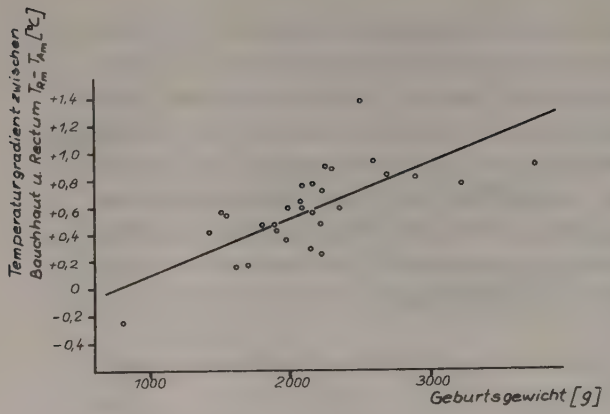


Abb. 8: Abhängigkeit der Gradienten T_{Rm}-T_{Am} vom Geburtsgewicht

Gradienten der Bauchhauttemperatur keine besondere pathognomonische Bedeutung. Bei Störungen der Wärmebildung verminderte sich parallel zu dem Gradienten T_{Rm}-T_{Um} auch der Gradient T_{Am}-T_{Um}, jedoch ließen sich diese Störungen durch Messung der Rectaltemperatur exakter erfassen als durch die Bestimmung der Bauchhauttemperatur. Versuche, den Temperaturgradienten zwischen Rectum und Bauchhaut zur Bestimmung der peripheren Durchblutung zu verwenden wie den Temperaturgradienten zwischen Rectum und Fußrücken, führten nicht zum Erfolg.

3.6 Die periphere Durchblutung

Zu den Untersuchungen der peripheren Durchblutung wurden die Kinder in 6 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: eutrophe, nicht gestresste, vaginal geborene Kinder
Gruppe 2: eutrophe, nicht gestresste, durch Sectio geborene Kinder
Gruppe 3: eutrophe, vaginal oder durch Sectio geborene Kinder unter Stress
Gruppe 4: hypotrophe, nicht gestresste, vaginal geborene Kinder
Gruppe 5: hypotrophe, nicht gestresste, durch Sectio geborene Kinder
Gruppe 6: hypotrophe, vaginal oder durch Sectio geborene Kinder unter Stress.

In Tabelle 6 und den Abbildungen 9.1-9.3 ist der Verlauf des TCI als Maß für die periphere Durchblutung in Abhängigkeit von der Zeit nach der Geburt wiedergegeben. Die Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit STUDENT's t-Test auf ihre statistische Signifikanz überprüft.

Die starke Aufteilung der Kinder führte zu sehr kleinen Gruppen, so daß Differenzen oft nicht statistisch gesichert werden konnten. Sie war aber notwendig, da bei der Zusammenfassung mehrerer Gruppen die unterschiedlichen Einflüsse der einzelnen Parameter auf den TCI das Bild verwischt hätten. Die Streuung der Werte ist außerdem sehr groß. Dennoch sind einige Tendenzen klar erkennbar:

Zeit (Std. post part.)		2	3	4	5	6	7	8	9
Gruppe									
1	m	0,90	0,96	1,11	0,96	0,87	1,05	0,79	0,76
	s	0,26	0,55	0,88	0,58	0,37	0,59	0,41	0,43
	n	3	5	7	6	6	6	6	7
2	m		0,83	0,85	2,30	1,50	1,70	1,87	1,57
	s		0,11	0,28	2,34	0,87	1,13	0,99	0,81
	n		2	3	3	3	3	3	3
3	m			0,58	0,54	0,57	0,58	0,56	0,50
	s			0,26	0,26	0,31	0,32	0,36	0,26
	n			6	7	9	9	9	9
4	m		0,57	0,65	0,72	0,60	0,58	0,69	0,63
	s		0,43	0,40	0,40	0,20	0,18	0,31	0,32
	n		3	3	3	3	4	5	5
5	m		0,24	0,36	0,47	0,89	0,89	0,79	0,79
	s		0,08	0,14	0,21	0,88	0,51	0,47	0,45
	n		2	3	3	4	4	4	4
6	m			0,37	0,19	0,15	0,33	0,24	0,25
	s			0,15	0,09	0,21	0,04	0,06	0,07
	n			3	2	2	2	2	2
Signifikanz der Differenz zwischen den Gruppen									
1 und 2			o	o	o	o	o	+	o
1 und 3				o	o	+	o	o	o
1 und 4			o	o	o	o	o	o	o
2 und 3				o	o	+	+	++	++
2 und 5			+	o	o	o	o	o	o
3 und 6				o	o	o	o	o	o
4 und 5			o	o	o	o	o	o	o
4 und 6				o	o	o	o	o	o
5 und 6				o	o	o	o	o	o

Tab. 6: Verlauf der peripheren Durchblutung
o = $p > 5\%$, + = $p \leq 5\%$, ++ = $p \leq 1\%$

Zeit (Std. post part.)		10	11	12	13	14	15	16	17
Gruppe									
1	m	0,82	0,84	0,74	1,00	0,98	1,14	1,52	1,30
	s	0,58	0,54	0,36	0,38	0,49	0,74	1,04	0,52
	n	7	7	7	7	5	5	5	5
2	m	1,32	1,33	1,60	1,60	1,73	1,18	1,05	1,02
	s	0,94	0,76	0,20	0	0,31	0,47	0,64	0,85
	n	3	3	3	3	3	4	4	3
3	m	0,42	0,41	0,42	0,39	0,43	0,40	0,29	0,38
	s	0,16	0,25	0,21	0,22	0,33	0,33	0,25	0,31
	n	9	9	9	8	8	8	8	7
4	m	0,65	0,57	0,70	0,67	0,53	0,39	0,50	0,45
	s	0,26	0,17	0,10	0,23	0,39	0,12	0,07	0,07
	n	4	4	3	3	2	2	2	2
5	m	0,77	0,63	0,69	0,74	0,48	0,53	0,80	1,62
	s	0,40	0,42	0,41	0,52	0,30	0,33	0,36	1,29
	n	3	3	3	3	3	3	3	3
6	m	0,22	0,20	0,28	0,23	0,19	0,23	0,29	0,23
	s	0,09	0,07	0,11	0,04	0,01	0,04	0,10	0,16
	n	2	2	2	2	2	2	3	3
Signifikanz der Differenz zwischen den Gruppen									
1 und 2		o	o	++	+	o	o	o	o
1 und 3		o	o	+	++	+	+	++	++
1 und 4		o	o	o	o	o	o	o	o
2 und 3		+	++	++	++	++	++	+	o
2 und 5		o	o	+	+	++	o	o	o
3 und 6		o	o	o	o	o	o	o	o
4 und 5		o	o	o	o	o	o	o	o
4 und 6		o	+	+	o	o	o	o	o
5 und 6		o	o	o	o	o	o	o	o

Tab. 6: (Fortsetzung)
o = $p > 5\%$, + = $p \leq 5\%$, ++ = $p \leq 1\%$

Zeit (Std. post part.)		18	19	20	21	22	23	24
Gruppe								
	m	0,91	1,22	0,90	0,85	0,83	0,93	
1	s	0,56	0,67	0,48	0,71	0,68	0,77	
	n	5	4	4	3	3	3	
	m	1,07	1,00	0,87	0,90	0,92	1,00	0,70
2	s	0,64	0,44	0,47	0,44	0,43	0	0,71
	n	3	3	3	3	3	2	2
	m	0,45	0,58	0,58	0,69	0,65	0,85	0,60
3	s	0,24	0,34	0,19	0,26	0,22	0,31	0,30
	n	5	5	5	5	5	4	3
	m	0,40						
4	s	0,14						
	n	2						
	m	1,25	0,85	0,70	1,30	1,38	1,00	
5	s	0,35	0,07	0,14	0,71	0,88	0	
	n	2	2	2	2	2	2	
	m	0,29	0,21	0,28				
6	s	0,14	0,20	0,18				
	n	3	3	2				
Signifikanz der Differenz zwischen den Gruppen								
1 und 2		o	o	o	o	o	o	
1 und 3		o	o	o	o	o	o	
1 und 4		o						
2 und 3		o	o	o	o	o	o	o
2 und 5		o	o	o	o	o	o	
3 und 6		o	o	o	o	o	o	
4 und 5		o						
4 und 6		o						
5 und 6		+	+	o				

Tab. 6: (Fortsetzung)
o = $p > 5\%$, + = $p \leq 5\%$, ++ = $p \leq 1\%$

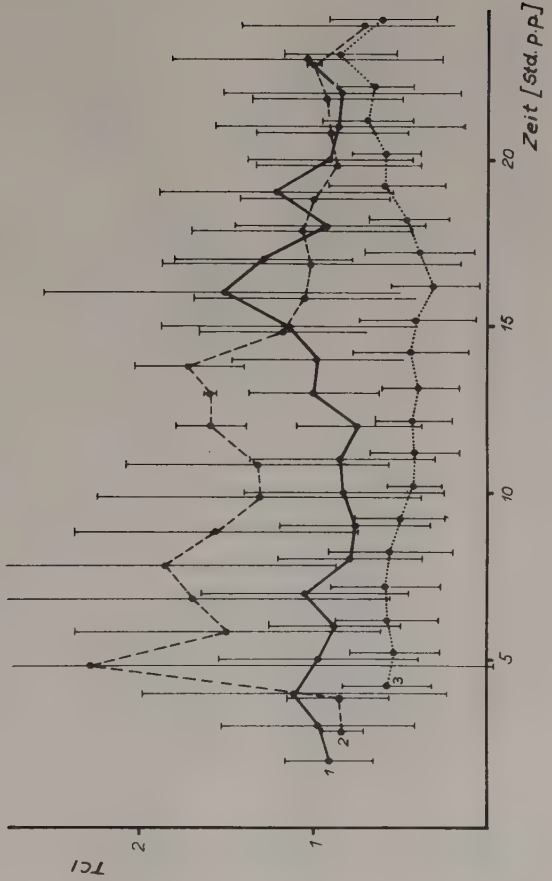


Abb. 9.1: Verlauf des TCI bei eutrophen vaginal (1), durch Sectio (2) geborenen Kindern und bei Kindern unter Stressbedingungen (3)

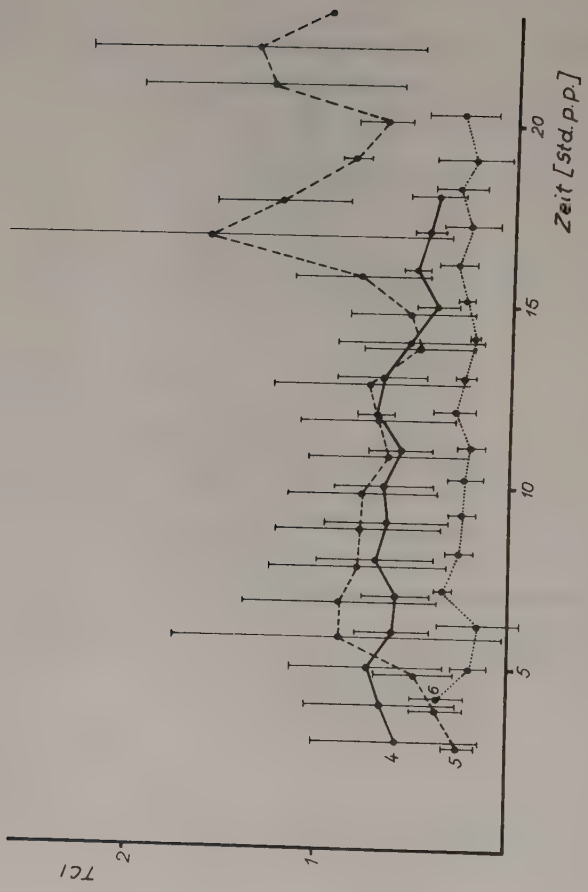


Abb. 9.2: Verlauf des TCI bei hypotrophen vaginal (4), durch Sectio (5) geborenen Kindern und bei Kindern unter Stressbedingungen (6)

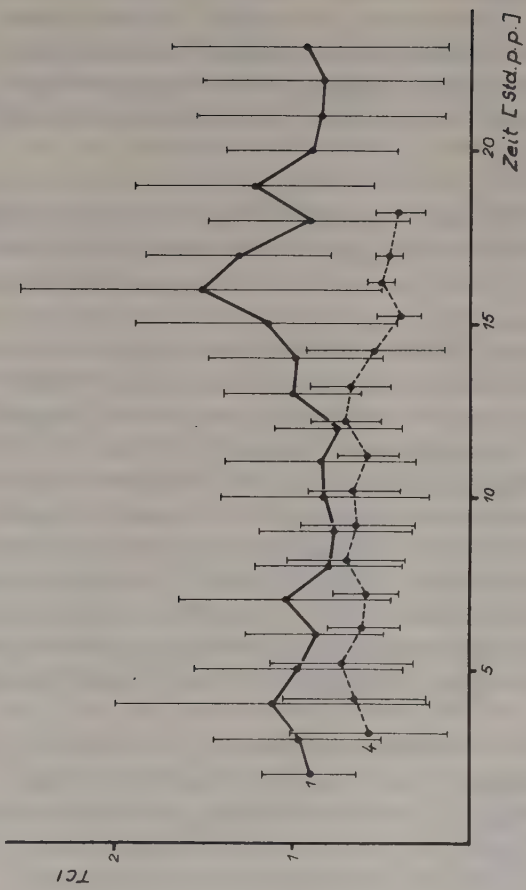


Abb. 9.3: Verlauf des TCI bei eutrophen (1) und hypotrophen (4) vaginal geborenen Kindern

1. Hypotrophe Kinder haben eine niedrigere periphere Durchblutung als eutrophe. Dieser Unterschied besteht sowohl bei den Kindern, die vaginal geboren werden, als auch bei denen, die durch Sectio geboren werden und unter Stressbedingungen. Er ist aber nur beim Vergleich der Gruppen 2 und 5 zeitweise statistisch signifikant.

2. Unter den eutrophen Kindern ist die periphere Durchblutung bei den durch Sectio geborenen Kindern am höchsten, bei den Kindern unter Stressbedingungen am niedrigsten. Vaginal geborene Kinder, die postnatal ungestört sind, nehmen eine Mittelstellung ein. Der Unterschied zwischen den durch Sectio und vaginal geborenen Kindern ist zeitweise statistisch signifikant. Ab der 15. Lebensstunde gleichen sich diese beiden Gruppen jedoch aneinander an, weil die periphere Durchblutung auch bei den durch Sectio geborenen Kindern absinkt. Unter Stressbedingungen ist die periphere Durchblutung zunächst gleichmäßig niedrig und steigt ab der 18. Lebensstunde leicht an. Die Unterschiede zu den nicht gestressten Kindern sind erheblich und über einen langen Zeitraum statistisch signifikant.

3. Hypotrophe Kinder weisen prinzipiell ein ähnliches Verteilungsmuster auf, wenn auch der Unterschied zwischen vaginal und durch Sectio geborenen Kindern sehr gering ist. Signifikant weicht jedoch die extrem niedrige periphere Durchblutung der hypotrophen gestressten Kinder von den anderen ab.

3.7 Die periphere Durchblutung bei schwerer respiratorischer Acidose

Unter den untersuchten Kindern befand sich eines, das am ersten Lebenstag eine schwere respiratorische Acidose entwickelte. Es war das erste Kind einer 22jährigen Erstgravida. Aus der Schwangerschaft waren Blutungen in der 28. Schwangerschaftswoche und eine Hypotonie bekannt. Wegen Frühgeburtsbestrebungen erfolgte eine Tokolysebehandlung mit Partusisten und Isoptin per os bis 8 Stunden vor der Geburt.

Das Kind wurde in der 33. Schwangerschaftswoche spontan aus Hinterhauptslage geboren und war mit einem Geburtsgewicht von 1200 Gramm hypotroph. Das Fruchtwasser war dunkelrotbraun, die Nabelschnur unauffällig, die Plazenta wies in großem Ausmaß Infarkte auf. Der Apgar-Wert betrug 2 nach 1 Minute. Das Kind wurde abgesaugt, mit einer Maske beatmet und erhielt 3mval Bikarbonat in die Nabelvene. Nach 5 Minuten betrug der Apgar 7. In der Kinderklinik atmete der kleine Patient in einer mit Sauerstoff angereicherten Luft zunächst spontan, zeigte aber starke intercostale Einziehungen. Über der Lunge waren Rasselgeräusche zu hören. 20 Minuten post partum bestand im Kapillarblut eine gemischte respiratorische und metabolische Acidose, deren metabolischer Anteil sich in den folgenden 2 Stunden normalisierte. Blutzucker und Bilirubin waren im Normbereich. Der Hämatokrit betrug 67%. Im Serum wurden für die Elektrolyte folgende Werte bestimmt: Natrium 136 mval/l, Kalium 3,2 mval/l, Calcium 3,4 mval/l, Chlor 100 mval/l. Das Kind erhielt eine Glucoseinfusion mit NaCl, KCl und Ca-Gluconat sowie Cephalotin und Colistin in üblicher Dosierung. Weil aus Mund und Nase hellrotes Blut kam, wurden 12 ml antihämophiles Plasma infundiert.

Da die respiratorische Acidose massiv zunahm, wurde das Kind 9 1/2 Stunden post partum intubiert und mit einem Bennett-Respirator beatmet. Der Säure-Basen-Haushalt war 9 Stunden 10 Minuten post partum durch folgende Werte im Kapillarblut charakterisiert:

pH	7,07
pCO_2	125,4 mm Hg
Basen-Defizit	2,1 mäqu./l
Stand.-Bicarb.	22,5 mäqu./l
pO_2	42,5 mm Hg

Der TCI betrug zu diesem Zeitpunkt 4,5, der Gradient T_R-T_U 2,6°C.

Durch die mechanische Beatmung konnte der pCO_2 in den folgenden 5 Stunden auf unter 70 mm Hg gesenkt werden.

Die Verläufe der Rectaltemperatur, der Wärmeproduktion, der peripheren Durchblutung, des pH und des pCO_2 sind in Abbildung 10 dargestellt. Bis 4 Stunden nach der Geburt waren die peripheren Gefäße stark konstringiert. Mit steigendem pCO_2 und sinkendem pH erfolgte eine maximale Vasodilatation, die mit der Besserung der respiratorischen Acidose unter der Beatmung zurückging. Die Rectaltemperatur stieg nur langsam an. Der Wert für den Gradienten T_R-T_U, der bei dem pH 7,07 erreicht war, liegt unter dem für dieses Kind nach der Funktion für eutrophe Kinder in Abb. 5 abgelesenen Sollwert. Er ist aber deutlich höher als man es für dieses pH bei ähnlich entwickelten eutrophen Kindern nach den Funktionen auf S. 23/25 erwarten würde. (Eine Funktion, die die Abhängigkeit der Wärmeproduktion vom pH-Wert des Blutes bei hypotrophen Kindern beschreibt, konnte aus den vorliegenden Fällen nicht erstellt werden.)

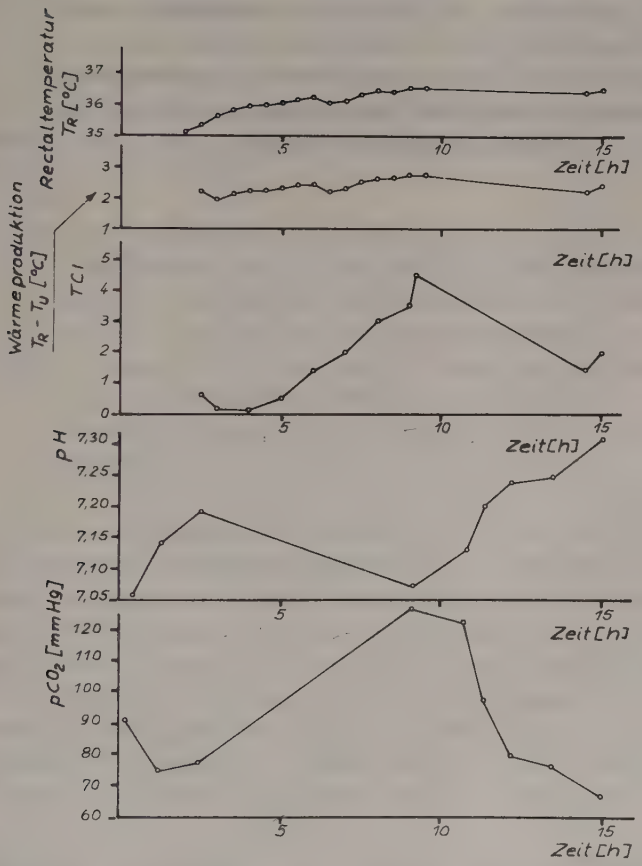


Abb. 10: Verlauf der peripheren Durchblutung bei schwerer respiratorischer Acidose

Da die Wärmeabgabe durch die maximale Durchblutung der Haut sehr groß war, kann man nicht mit Sicherheit sagen, ob die Wärmeproduktion bei diesem Kind überhaupt eingeschränkt war oder nicht; sicher war sie aber nicht so stark gedrosselt, wie man es bei den im Abschnitt 3.3 untersuchten Kindern mit gemischten respiratorisch-metabolischen Acidosen beobachten konnte.

4. DISKUSSION

4.1 Zu den Methoden

Die vorliegenden Untersuchungen über die Thermoregulation bei normalen und pathologischen Früh- und Reifgeborenen beschränken sich auf den 1. Lebenstag. Das hat folgende Gründe:

1. Der Grundumsatz der Kinder nimmt in den ersten Lebenstagen zu (15, 75, 76, 136, 140). Ergebnisse, die bei Kindern unterschiedlichen Alters gewonnen werden, sind deshalb nicht vergleichbar.
2. Am ersten Lebenstag sind infolge verschiedener postnataler Adaptationsschwierigkeiten die meisten Störungen der Thermoregulation zu erwarten.

Bei den Untersuchungen bereitete die Einhaltung des thermischen Gleichgewichtszustandes und des "steady state" anderer Parameter oftmals Schwierigkeiten, da die optimale Therapie der kleinen Patienten natürlich Vorrang hatte vor wissenschaftlichem Interesse. Jede Öffnung des Inkubators bewirkt eine Änderung der Inkubatorlufttemperatur und eine Änderung der Luftstromgeschwindigkeit. Blutabnahmen regten die Kinder auf und sind deshalb eigentlich als geringer Stressfaktor zu bewerten.

Besonders umstritten ist die Beurteilung der Hautdurchblutung durch zentrale und periphere Temperaturmessung. Da die Korrelation zwischen Hautdurchblutung und Hauttemperatur vielen Störfaktoren ausgesetzt ist, wird diese Methode von ASCHOFF (2) und HENSEL (68) abgelehnt. GOLENHOFEN u. Mitarb. (55) stellten folgende Gleichungen für den Zusammenhang zwischen Hautdurchblutung und Hauttemperatur auf:

$$q = a_i (T_i - T_h) \qquad \text{(Gleich. 3)}$$

$$q = a_u (T_h - T_u) \qquad \text{(Gleich. 4)}$$

q = Wärmestromdichte an einer Hautstelle ($cal \cdot cm^{-2} \cdot sec^{-1}$)
a_i = Wärmedurchgangszahl Kern-Haut
a_u = Wärmedurchgangszahl Haut-Umgebung
T_i = Kerntemperatur
T_h = Hauttemperatur
T_u = Umgebungstemperatur

Aus den Gleichungen 3 und 4 folgt

$$a_i = a_u \frac{T_h - T_u}{T_i - T_h} \qquad \text{(Gleich. 5)}$$

a_u ist bei den vorliegenden Untersuchungen konstant. T_i, T_h und T_u werden gemessen. Die bei den Untersuchungen zu bestimmende Unbekannte ist a_i. Dieser Faktor ist wiederum abhängig von folgenden Parametern (55):

1. Konvektiver Wärmetransport mit dem Blutstrom vom Körperinneren an die Haut
2. Geometrie der betreffenden Körperstelle, a_i ist am Finger kleiner als am Rumpf
3. Vorkühlung des arteriellen Blutes durch Wärmeaustausch zwischen Arterien und Venen. Vorkühlung führt zur Verkleinerung von a_i.
4. Wärmeproduktion im Gewebe. Höhere Wärmebildung vergrößert a_i.
5. Durchblutungsänderungen in Geweben unter der Haut

Hier liegen in der Tat große Fehlermöglichkeiten. Die Parameter 1 und 5 sollen bei den Untersuchungen erfaßt werden. Die Parameter 2 und 3 beziehen sich auf die Anatomie und sind bei allen Kindern ungefähr gleich, weil

immer an den gleichen Körperstellen gemessen wird. Der Parameter 4 ist der schwächste Punkt dieser Methode. Die chemische Wärmebildung im Skelettmuskel (88) führt mit Sicherheit zu einer beträchtlichen Verfälschung, besonders in der Aufwärmphase der Kinder, da zu diesem Zeitpunkt die eigene Wärmeproduktion in der Skelettmuskulatur der Extremitäten maximal ist. Das Blut wird während der Beinpassage aufgewärmt.

BURTON (27) selbst wies darauf hin, daß im "non-steady state", wenn sich die Umgebungstemperatur schnell ändert, die thermische Kapazität der Gewebe in die Berechnung mit eingehen müßte. Dieser Fehler dürfte jedoch nur gering sein.

Trotz dieser Einwände wird die thermische Durchblutungsmessung als orientierendes Maß in der Klinik angewendet. In der Erwachsenenmedizin (120, 85) und auch bei Kindern (101) wird sie vor allem in der Diagnose des Schocks eingesetzt. Beispiele für die Anwendung bei Neugeborenen oder Säuglingen liegen m.W. in der Literatur nicht vor. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, daß diese Methode auch in der Neonatologie brauchbar ist. Sie erscheint sogar wegen des geringen technischen Aufwandes besonders empfehlenswert.

4.2 Die Bedeutung der Rectaltemperatur

Die Rectaltemperatur wurde in dieser Arbeit als Korntemperatur angesehen, obwohl sich in verschiedenen Untersuchungen an Erwachsenen Temperaturunterschiede bis zu $1^{o}C$ innerhalb des Körperkerns feststellen ließen (16). Insbesondere fanden GRAF und GRAF (57), daß die Lebertemperatur die Rectaltemperatur um $0,4^{o}C$ übersteigt.

Dem entspricht die Beobachtung, daß bei einigen Kindern mit dünnen Bauchdecken die über der Leber gemessene Bauchhauttemperatur höher war als ihre Rectaltemperatur, ohne daß eine pathognomonische Bedeutung damit verbunden gewesen wäre.

Die Temperatur innerhalb des Rectums ist von der Entfernung zum Anus abhängig. Sie nimmt mit steigendem Abstand zum Anus zunächst zu (9), da das Blut im caudalen Rectumabschnitt Zuflüsse vom subcutanen Venenpolster der Haut erhält. In der Nähe der Vena iliaca interna nimmt die Rectaltemperatur wieder ab (105) durch Vorbeiströmen des während der Beinpassage abgekühlten Blutes. Für exakte Untersuchungen wäre deshalb ein repräsentativerer Ort zur Kerntemperaturmessung wünschenswert, z. B. die Bluttemperatur in der Aorta, doch ist die Rectaltemperatur vor allem wegen der leichten Zugänglichkeit für klinische Zwecke unentbehrlich.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde die Thermistorsonde ca. 4 bis 5 cm in das Rectum vorgeschoben. Das entspricht der Temperaturmessung mit einem Quecksilberthermometer.

Schwerere und reifere Kinder hatten eine höhere Rectaltemperatur als leichtere und weniger reife. Zu denselben Ergebnissen kamen BRÜCK (23) und HEY und KATZ (73), bei deren Untersuchungen zudem durch Messung des Sauerstoffverbrauchs sichergestellt war, daß die Kinder sich innerhalb der thermischen Neutralzone befanden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß mit zunehmender Reife der Sollwert im Regelkreis der Thermoregulation steigt. Warum die Korrelation mit dem Geburtsgewicht enger ist als mit der Reife, ist mit den heutigen Vorstellungen über die Thermoregulation nicht erklärbar. Für die praktische Neonatologie ergibt sich daraus, daß die therapeutisch

angestrebte Rectaltemperatur nach der Reife der Kinder ausgerichtet werden muß.

4.3 Die normale Wärmeproduktion

Dem Gradienten T_R-T_u kommt in der neonatalen Intensivpflege große Bedeutung zu: zum einen besitzt er für verschiedene postnatale Störungen pathognomonischen Wert, zum anderen muß nach diesem Parameter die Inkubatortemperatur eingestellt werden, um dem kleinen Patienten eine optimale thermische Umgebung zu verschaffen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine enge Korrelation auf zwischen der Reife und der Wärmeproduktion, während das Geburtsgewicht an sich keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Wärmeproduktion ausübt. Da das Geburtsgewicht jedoch bei eutrophen Kindern wiederum mit der Reife korreliert ist, besteht natürlich auch zwischen der Wärmeproduktion und dem Geburtsgewicht ein enger Zusammenhang. Die Reife scheint aber der entscheidende Faktor für das thermische Verhalten der Kinder zu sein. LEES u. Mitarb. (103) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie maßen die Geschwindigkeit, mit der die Colontemperatur bei Früh- und Reifgeborenen unter Kälteexposition absinkt. Diese Geschwindigkeit korrelierte ebenfalls besser mit dem postmenstruellen Alter als mit dem Geburtsgewicht der Kinder. Hypotrophe Neugeborene waren widerstandsfähiger gegen Kälte als gleich schwere Frühgeborene.

Exakte Zahlen liegen in der Literatur m.W. weder für den Gradienten T_R-T_U noch für irgendeinen Temperaturgradienten zwischen Haut und Umgebung vor. In einigen Arbeiten wird eine Inkubatortemperatur von 32-34°C vorgeschlagen

(15, 22, 144), wobei zumeist kein Unterschied zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen gemacht wird. BRÜCK (21) ist der Auffassung, die untere Grenze der thermischen Neutralzone sei unabhängig vom Geburtsgewicht, während andere Autoren darauf hinweisen, daß kleine Kinder eine höhere Umgebungstemperatur benötigen als größere (4, 73). Den Widerspruch versucht BRÜCK mit dem Befund zu erklären, daß die normale Rectaltemperatur bei kleinen Frühgeborenen zuweilen zwischen 35° und 36°C liege (18). Diese Ergebnisse konnten in den vorliegenden Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden. Vielmehr wurde von anderen Autoren eine Senkung der Mortalität Frühgeborener erzielt, wenn die Rectaltemperatur über 36°C angehoben wurde (73), so daß man davon ausgehen muß, daß der Sollwert der Rectaltemperatur auch bei diesen Kindern über 36°C liegt.

Damit wird die Notwendigkeit deutlich, für jedes Kind je nach seiner Reife die Inkubatortemperatur individuell einzustellen. Richtwerte für normale eutrophe Früh- und Reifgeborene können in Abbildung 5 abgelesen werden.

4.4 Die Bedeutung der Bauchhauttemperatur

Die Bauchhauttemperatur ist in mehreren Arbeiten zur Untersuchung der Temperaturregulation herangezogen worden. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde die Temperatur über der Leber gemessen, weil sie an dieser Stelle des Rumpfes am wenigsten schwankt (41). KIVIKOSKI u. Mitarb. (97) stellten mit Hilfe von Thermovisionsbildern fest, daß sich nach der Geburt die Haut fleckförmig erwärmt. Bei acidotischen Kindern erfolgte diese Aufwärmung verzögert. Auch LAAKSO u. Mitarb. (102) beobachteten einen verspäteten Temperaturanstieg bei Kindern mit perinatalen Komplikationen.

Die Bauchhauttemperatur wird im wesentlichen durch vier Faktoren bestimmt:

1. die Lebertemperatur. Sie ist wiederum abhängig von der Stoffwechselleistung dieses Organs (148). Die große Bedeutung der Leber für die Wärmebildung wird dadurch untermauert, daß bei einigen Kindern mit dünnen Bauchdecken die Bauchhauttemperatur sogar die Rectaltemperatur überstieg.
2. die Durchblutung der Bauchhaut,
3. die Dicke des subcutanen Fettpolsters. Damit erklärt sich die enge Korrelation zwischen dem Gradienten $T_{Rm}-T_{Am}$ und dem Geburtsgewicht. Schwerere Kinder haben eine ausgeprägtere Fettschicht und somit eine bessere Wärmeisolation.
4. Manipulationen an der Bedeckung des Abdomens.

Die Temperaturmessung über dem Abdomen hat bislang keinen Eingang in die klinische Zustandsdiagnostik Neugeborener gefunden, weil dieser Parameter so vielen unkalkulierbaren Einflüssen unterliegt, daß er nicht verläßlich genug ist. Insbesondere ist die Bauchhauttemperatur ungeeignet zur Bestimmung des TCI. Versuche in dieser Richtung blieben unbefriedigend. LESS u. Mitarb. (103) konnten bei Kälteexposition 16 Früh- und Neugeborener nur in 9 Fällen eine Verminderung des mit Hilfe der Bauchhauttemperatur bestimmten TCI feststellen. In 4 Fällen stieg der TCI sogar, in 3 Fällen blieb er etwa gleich, obwohl man davon ausgehen mußte, daß durch die Verminderung der Umgebungstemperatur eine Vasokonstriktion der Hautgefäße stattfand.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Bedeutungslosigkeit der Bauchhauttemperatur für die Diagnostik: Änderungen der Bauchhauttemperatur selbst oder der Temperaturgradienten zwischen Abdomen und anderen

Meßpunkten ließen sich meistens nicht mit Änderungen im Zustand des Kindes in Zusammenhang bringen. Wenn dies doch möglich war, dann handelte es sich um ganz massive Störungen, die aber durch andere thermische Parameter viel eher und sicherer bemerkt werden konnten.

4.5 Die Stressreaktion

Wie schon in der Einleitung angeführt, ist bei der Temperaturregulation des Neugeborenen die Rolle der Katecholamine, besonders des Noradrenalins, von entscheidender Bedeutung. Denn diese Hormone wirken sowohl auf die Hautgefäße konstringierend als auch stimulierend auf die chemische Wärmebildung. Zustände, die mit einer erhöhten Katecholaminsekretion einhergehen, sind also mit einer verstärkten Wärmebildung und einer verminderten Wärmeabgabe durch Drosselung der Hautdurchblutung verbunden.

Untersuchungen von KARLBERG u. Mitarb. (95) ergaben, daß Neugeborene auf Noradrenalininfusion mit einer Umsatzsteigerung reagieren. Eine eigene Berechnung des TCI aus den veröffentlichten Meßwerten mit Hilfe der Abdominaltemperatur ließ zwar keine Verminderung der peripheren Durchblutung bei diesen Kindern erkennen, doch kann dies auf die mangelnde thermische Konstanz der Umgebung bei den Versuchen und auf die Unbrauchbarkeit der Bauchhauttemperatur zu diesem Zweck zurückgeführt werden.

Die Katecholaminsekretion bei Früh- und Reifgeborenen ist bisher nur wenig untersucht worden. Histochemisch ist im Nebennierenmark zum Zeitpunkt der Geburt fast ausschließlich Noradrenalin zu finden (164). Messungen der Katecholaminplasmakonzentration reflektieren nur sehr grob die Sekretionsrate dieser Hormone. Eine zehnfache

Steigerung der Sekretion ist notwendig, damit die Plasmakonzentration meßbar ansteigt (63). Zudem ist die Halbwertszeit der Katecholamine mit 10 Minuten sehr kurz, so daß häufige Untersuchungen notwendig wären, um eine brauchbare Verlaufskurve der Plasmakonzentration zu erhalten. Eine häufige Entnahme größerer Blutmengen ist aber bei Neugeborenen wegen ihres kleinen Blutvolumens nicht vertretbar.

Es gibt jedoch Parameter, die die Höhe der Katecholaminsekretion indirekt reflektieren:

1. Wegen der lipolytischen Aktivität der Katecholamine ist ein hoher Spiegel freier Fettsäuren im Blut ein Zeichen für eine hohe Katecholaminsekretion.
2. Da bei einer Stressreaktion neben der Katecholaminsekretion auch die ACTH- bzw. Corticosteroidsekretion steigen, kann das Ausmaß einer Stressreaktion auch aus der Corticosteroidplasmakonzentration ermittelt werden.

4.5.1 Ursachen einer Stressreaktion

4.5.1.1 Der Geburtsmodus

Die Geburt ist für jedes Kind ein Stressfaktor. Kinder, die unter intrauterinem Stress zu leiden haben, weisen bei der Geburt einen höheren Katecholaminspiegel im Nabelschnurblut auf als ungestresste Kinder (50). Ein wichtiger Grund für die Stressreaktion sind die Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts, die sich bei der Geburt abspielen. Auch bei einer normalen Geburt entwickelt sich eine gemischte respiratorisch-metabolische Acidose (87, 113, 114). Wieweit dieser Stimulus jedoch inkretorisch umgesetzt wird, ist vom Verlauf der Geburt abhängig. In diesem Zusammenhang ist in mehreren Arbeiten

der Corticoidspiegel untersucht worden. Er ist zum Zeitpunkt der Geburt wegen einer komplizierten Plazentapassage dieser Hormone (110) stark vom Corticosteroidspiegel der Mutter abhängig (109). Früh- und Reifgeborene sind aber durchaus in der Lage, selbst Corticosteroide zu sezernieren. Auf Gabe von ACTH reagieren Neugeborene mit einem Anstieg von Cortisol und Cortison (77). Postnataler Stress führt ebenso zu einem Anstieg dieser Hormone (1, 8, 60). Inzwischen haben mehrere Autoren eine positive Korrelation zwischen der Schwere und Dauer der Geburt und dem Corticosteroidspiegel im Blut des Neugeborenen festgestellt (13, 53, 59, 96, 162). Obwohl bei schweren Geburten auch die Mütter eine starke Corticosteroidsekretion aufweisen (132), ist man heute der Auffassung, daß zumindest ein Teil dieser Hormone vom Neugeborenen selbst stammt. Aus der Höhe des Hormonspiegels kann man also mit Vorsicht auf das Ausmaß an perinatalem Stress schließen.

Dabei ist beobachtet worden, daß Kinder, die durch Sectio geboren wurden, einen niedrigeren Corticosteroidspiegel aufweisen als vaginal geborene Kinder (8, 109, 132, 162). Eine Sectio scheint also für das Kind ein durchaus schonender Geburtsvorgang zu sein. Die thermoregulatorischen Befunde dieser Kinder bestätigen dies: die periphere Durchblutung ist höher, die Wärmeproduktion niedriger als bei vaginal geborenen Kindern. Außerdem konnte bei Kindern nach Sectiogeburt in einigen Fällen eine extrem langsame Aufwärmgeschwindigkeit beobachtet werden. Dieses thermische Verhalten ist vermutlich auf den niedrigen Corticosteroid- und Katecholaminspiegel zurückzuführen. Gerade in den ersten Minuten nach der Geburt entwickeln vaginal geborene Kinder einen starken Sympathicotonus, wie PERSSON und TUNELL (125) aus Untersuchungen des Fettstoffwechsels dieser Kinder schließen.

YOUNG (163) beobachtete bei Neugeborenen in den ersten 3 Lebenstagen eine Hemmung der Vasodilatation bei Erwärmung. Sie deutete dies als Folge des durch die Geburt erhöhten Sympathicotonus. KARLBERG (94) kam zu ähnlichen Ergebnissen. GOODLIN und HOROWITZ (56) stellten fest, daß in den ersten 30 Minuten nach der Geburt neben einer zunehmenden Erwärmung der Haut die Pulsfrequenz absinkt. Auch dies ist als Zeichen nachlassender sympathotoner Aktivität aufzufassen. BERG und CELANDER (10) fanden, daß der sympathische Tonus auf die peripheren Blutgefäße in den ersten Lebensstunden höher ist als später. Die durch Sectio geborenen Kinder scheinen ihre Geburt durch die Narkose zu "verschlafen". Die bei einer Stressreaktion ablaufenden vegetativen Reflexe sind ausgeschaltet.

Auch schwere Asphyxie, die eine sofortige Intubation und für kurze Zeit eine mechanische Beatmung notwendig machte, führte bei einem Kind nicht zur Vasoconstriktion, obwohl der Apgar-Wert dieses Kindes noch 5 Minuten post partum nur 3 betrug. Ebenso zeigte ein Kind, das aus Querlage mit Schultereinklemmung durch Notsectio geboren war, vollkommene Vasodilatation nach der Geburt. Stimuli, die bei wachen Kindern sofort eine Stressreaktion auslösen würden, können sich bei narkotisierten Kindern offensichtlich nicht auf die Sekretion der Stresshormone auswirken. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten von BRÜCK (15), der bei der Messung der peripheren Durchblutung nach schwierigen Spontangeburten eine verzögerte Vasodilatation bei Erwärmung beobachtete, während nach einer Geburt durch Sectio die Gefäße sofort dilatiert waren (20, 22). Normale, vaginal geborene Kinder nahmen eine Mittelstellung ein.

Durch Sectio geborene Kinder müssen deshalb in der neonatalen Intensivpflege besonders aufmerksam vor Unterkühlung geschützt werden, da sie aufgrund ihrer starken Hautdurchblutung viel Wärme an die Umgebung abgeben und aufgrund der Narkose auf Kältereize verzögert reagieren.

4.5.1.2 Hypotrophie

Auch hypotrophe Kinder weisen thermoregulatorisch Zeichen eines erhöhten Katecholaminspiegels auf: die periphere Durchblutung ist niedrig, die Wärmeproduktion erhöht. Diese Erhöhung ist zwar nicht statistisch signifikant, doch hätte man aufgrund der besonders schlechten Wärmeisolation dieser Kinder eher einen niedrigeren Gradienten T_R-T_U zu erwarten als bei eutrophen Kindern. Daß dieser Gradient sogar bei den hypotrophen höher liegt, ist somit fast ein sicherer Hinweis auf eine Steigerung der Wärmeproduktion. CHEEK u. Mitarb. (31) fanden bei Bestimmungen der Katecholaminaktivität bei Kindern mit Plazentainsuffizienz einen gegenüber normalen Kindern doppelt so hohen Noradrenalin- und achtfach erhöhten Adrenalinspiegel. Das war zunächst überraschend, da Adrenalin beim Neugeborenen unter normalen Umständen nur in ganz geringen Mengen nachgewiesen werden konnte. Sie interpretierten diesen Befund als chronische Überproduktion von Adrenalin als Folge der langen leichten Hypoxie, an die diese Kinder adaptiert waren.

4.5.1.3 Atemnotsyndrom

Kinder, die an einem Atemnotsyndrom leiden, weisen eine Vasokonstriction auf, auch wenn es gelingt, durch eine

erhöhte Sauerstoffkonzentration in der Atemluft einer Hypoxämie vorzubeugen, und der pH-Wert des Blutes im Normbereich liegt. Die erhebliche Vermehrung der Atemarbeit, die sich in Einziehungen des Sternums und der Thoraxapertur und in exspiratorischem Stöhnen zeigt, ist offensichtlich ein ausreichender Faktor für eine Stressreaktion. Deswegen wurden alle Kinder, die einen SILVERMAN-Index von über 3, stärkere inspiratorische Einziehungen oder exspiratorisches Stöhnen aufwiesen, der Gruppe der gestressten Kinder zugeordnet. Bestimmungen des Katecholaminspiegels bei solchen Patienten ergab eine deutliche Erhöhung dieser Hormone (31).

4.5.1.4 Hyperkapnie

Daß eine Hyperkapnie zu einer massiven Freisetzung von Katecholaminen führt, wird von vielen Autoren bestätigt (30, 32, 82, 116, 117, 127, 142, 150). HARRISON und SEATON (63) gelang es, durch Katheterisierung der Nebennierenvene beim Hund diesen Zusammenhang zu quantifizieren. Hyperkapnie ist einer der stärksten Stimuli für die Katecholaminsekretion. Die Cortisolsekretion ist unter diesen Bedingungen ebenfalls gesteigert (112).

4.5.1.5 Hypoxie

Auch Hypoxie ist als Stimulus für die Katecholaminfreisetzung bekannt (14, 32, 54, 63, 160). Die Reaktion erfolgt jedoch nicht so prompt und massiv wie bei Hyperkapnie. STERN u. Mitarb. setzten Neugeborene 5 Minuten (145) bzw. 15 Minuten (147) einer verminderten O_2-Spannung in der Atemluft aus. Sie konnten bei diesen Versuchen keinen statistisch signifikanten Anstieg der

Katecholaminsekretion feststellen. Eine meßbare Sekretionssteigerung erfolgte erst bei längeren Versuchen mit niedrigeren O_2-Spannungen. Solche Experimente sind beim Neugeborenen nicht vertretbar.

4.5.1.6 Acidose

Da bei Untersuchungen über den Einfluß der Acidose auf die Katecholaminsekretion die Acidose meist mit einer Hyperkapnie, Hypoxie oder Lactatanhäufung verbunden war, läßt sich schwer feststellen, ob eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration per se ein Stimulus für die Hormonsekretion ist. In der Literatur werden widersprüchliche Meinungen vertreten. COMLINE u. Mitarb. (32) erzeugten bei fetalen Lämmern durch Abklemmen der Nabelschnur eine schwere Asphyxie, wobei das pH auf 6,9 abfiel, und maßen die Katecholaminkonzentration im Blut dieser Lämmer. Wenn sie bei den gleichen Versuchen das pH durch Na_2CO_3-Infusion über 7,3 hielten, war der Noradrenalinspiegel genauso hoch wie bei der schweren Acidose. Das Absinken des pH auf 6,9 hatte die Noradrenalinsekretion nicht weiter steigern können. MORRIS und MILLER (116, 117) kamen zu dem gegenteiligen Ergebnis. Sie beobachteten, daß die durch CO_2-Inhalation hervorgerufene Noradrenalinsekretion direkt proportional der dabei entstandenen Acidose war. Daraus schlossen sie, daß die Acidose ein Sekretionsstimulus sein muß. NAHAS (121) erzeugte bei der Perfusion isolierter Nebennieren mit Blut, das durch Lactat ein niedriges pH hatte, eine vermehrte Katecholaminabgabe dieser Organe.

Bei Versuchen mit adrenergen Nervenfasern in vitro stellten EULER und LISHAJKO (45) fest, daß mit sinkendem pH die Depletion der Granula in diesen Fasern

zunimmt und daß die Wiederaufnahme der Katecholamine in saurem Milieu vermindert ist.

Eine endgültige Klärung dieser Frage steht noch aus, doch ist die Stimulation der Katecholaminsekretion durch eine hohe Wasserstoffionenkonzentration zumindest sehr wahrscheinlich. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit das Absinken des pH-Wertes unter 7,25 als Stressfaktor bewertet.

Die klinische Bedeutung eines Kausalzusammenhanges zwischen Acidose und Katecholaminsekretion liegt in der Frage, ob man durch Pufferung acidotischer Kinder die Katecholaminsekretion erniedrigen kann. Dabei ist zu bedenken, daß bei rascher Pufferung mit einer überschießenden Katecholaminwirkung zu rechnen ist.

4.5.2 Extrathermoregulatorische Wirkungen der Katecholamine beim Neugeborenen

Ein hoher Katecholaminspiegel im Blut führt bei Neugeborenen zunächst zu einer Steigerung des arteriellen Blutdruckes durch Erhöhung des peripheren Widerstands und einer Steigerung des Herzminutenvolumens. Der höchste Blutdruck bei normalen Kindern während der ersten Lebenswoche wird wenige Minuten nach der Geburt gemessen (33, 115), verbunden mit Tachycardie. MODANLOU u. Mitarb. (115) beobachtete, daß Kinder, die 5 Minuten post partum einen Apgar-Wert von 6 oder niedriger hatten, während der ersten Lebensstunde einen höheren Blutdruck aufwiesen als Neugeborene, die sich nach der Geburt schneller erholten.

Da der Apgar-Wert sich in den ersten Lebensstunden etwa proportional zum pH des arteriellen Blutes verhält (87, 114), ist die Blutdruckerhöhung letztlich als Folge der Geburtsasphyxie zu interpretieren. Der physiologische Sinn der starken Katecholaminsekretion in dieser Situation liegt in der Kompensation der Beeinträchtigung der Herzleistung durch die Asphyxie (159). Tierexperimentell wurde nachgewiesen, daß sowohl eine respiratorische (158) wie auch eine metabolische (138) Acidose zu einer Abnahme des Schlagvolumens und einer Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks führen. Inwieweit diese Ergebnisse auch für Neugeborene gültig sind, ist jedoch fraglich. Denn bei neugeborenen Lämmern konnte durch HCl-Infusion keine Abnahme des Schlagvolumens oder des Blutdrucks beobachtet werden (90). Das Kreislaufsystem des Neugeborenen scheint gegenüber Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes erheblich widerstandsfähiger zu sein als das des Erwachsenen.

Ein hoher Katecholaminspiegel führt außerdem zu einer Abnahme des Blutvolumens durch Flüssigkeitsverschiebung in den Interzellulärraum und zu einer Verengung der Lungengefäße (30). Die Erhöhung des Gefäßwiderstandes und die Abnahme des Blutvolumens sind mit einer Verminderung der peripheren Durchblutung verbunden. Bei Kindern mit niedrigem arteriellen O_2-Druck wird dann die Sauerstoffversorgung der peripheren Gewebe noch schlechter. Die anfallenden Stoffwechselprodukte können nicht mehr ausreichend oxydativ metabolisiert werden, so daß vermehrt mit dem Auftreten einer metabolischen Acidose gerechnet werden muß. Darauf deuten auch die Untersuchungen von GANDY u. Mitarb. (51) hin: durch Unterkühlung Neugeborener trat eine Verminderung der peripheren Durchblutung ein. Die Kinder zeigten ebenfalls eine Neigung zur metabolischen Acidose.

4.5.3 Der Einfluß von CO_2 und Acidose auf die Katecholaminwirkung

Während Hyperkapnie und Acidose einerseits die Sekretion von Katecholaminen stimulieren, ist dabei gleichzeitig eine Abnahme der Katecholaminwirkung zu beobachten. BURGET und VISSCHER (26) beobachteten schon im Jahre 1927 eine Abnahme der Katecholaminaktivität bei Acidose. NAHAS u. Mitarb. (123) erzeugten bei Hunden eine Hyperkapnie, wobei der pH-Wert auf 7,0 absank. Obgleich der Katecholaminspiegel im Blut massiv anstieg, änderten sich weder der Blutdruck noch der Sauerstoffverbrauch wesentlich. Erst nachdem die Acidose ausgeglichen war, stiegen Blutdruck und Sauerstoffverbrauch plötzlich rapide an. POYART und NAHAS (127) zeigten, daß Katecholamine bei respiratorischer Acidose auch ihre lipolytische Aktivität nicht entfalten konnten, während bei normalisiertem pH ein Anstieg an Glycerol und freien Fettsäuren beobachtet wurde. Eine metabolische Acidose durch intravenöse Injektion von Ammoniumchlorid hatte denselben Effekt (122). ATKINSON und RAND (5) erzielten bei Ratten durch Katecholamingabe keine wesentliche Zunahme des Blutdruckes und der Herzfrequenz, wenn die Tiere eine respiratorische Acidose hatten (pH 7,08, pCO_2 79 mm Hg). Inzwischen ist die Gültigkeit und Bedeutung dieser Zusammenhänge auch in der klinischen Medizin anerkannt.

Beim Erwachsenen ist mit einer verminderten Ansprechbarkeit der Gefäße auf Katecholamine zu rechnen, wenn der pCO_2 50 mm Hg übersteigt (101).

4.6 Die Wirkung von Katecholaminen, Acidose, CO_2 und O_2 auf die Temperaturregulation des Neugeborenen

Daß ein Zusammenhang besteht zwischen CO_2-Inhalation und Temperaturregulation wurde schon im vorigen Jahrhundert erkannt. Im Jahr 1873 beschrieb Paul BERT (aus 150) einen Versuch, bei dem er einen Hund aus einem Beutel mit steigendem CO_2-Gehalt atmen ließ. Dieser Hund starb in schwerer Hypothermie mit einer Rectaltemperatur zwischen 23° und 28°C. 1901 berichtete WESTENRYK (161), daß Kohlensäureatmung die Körpertemperatur beim Kaninchen herabsetzt. Spätere exakte Versuche an Ratten bewiesen, daß die Wärmeproduktion durch Einatmen erhöhter CO_2-Konzentrationen vermindert wird (152, 153). SCHAEFER und MESSIER (131) setzten Meerschweinchen einer Atmosphäre von 15% CO_2 aus und stellten fest, daß das Verhalten der Körpertemperatur der beste Indikator für den Säure-Basen-Status der Tiere war.

Die physiologischen Zusammenhänge sind kompliziert und vor allem beim Menschen noch wenig untersucht (zusammenfassende Darstellung in H. RAHN: "pCO_2, pH and body temperature" in "Carbon Dioxide and Metabolic Regulations", ed. by G.G. NAHAS and K.E. SCHAEFER, Berlin: Springer 1974). FÁRKAS, VÁRNAI und DONHOFFER postulierten in mehreren Arbeiten eine Beeinflussung zentraler Regulationsmechanismen der Wärmeproduktion durch CO_2 (46, 48, 49, 157) und O_2 (47). Es muß außerdem erwogen werden, inwieweit CO_2 die Erregbarkeit der Thermorezeptoren herabsetzt, ähnlich wie die Erregbarkeit der Schmerzrezeptoren (150). In unserem Zusammenhang dürften jedoch die direkten metabolischen Einflüsse auf die chemische Wärmebildung im Vordergrund stehen: die Beeinträchtigung der lipolytischen Aktivität der Katecholamine durch Acidose und Hyperkapnie führt im Energiestoffwechsel des Neugeborenen zu einem echten Substratmangel. Es stehen

nicht genügend freie Fettsäuren zur Oxydation und somit zur Wärmebildung zur Verfügung. Lactat vermag in gleicher Weise wie CO_2 die Lipolyse zu unterdrücken (111).

Katecholamine einerseits sowie Acidose und Hyperkapnie andererseits wirken auf die Wärmebildung des Neugeborenen antagonistisch. Welcher der beiden Faktoren das Übergewicht erhält, ist eine Frage der Quantität und individuell unterschiedlich. Die Wärmeproduktion ist bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2000 Gramm eng mit dem pH des Blutes korreliert während bei schwereren Kindern ein solcher Zusammenhang erst bei schwerer Acidose sichtbar wird. Andererseits reagieren Kinder mit einem Geburtsgewicht über 2000 Gramm auf Stress mit einer Steigerung der Wärmeproduktion während die leichteren Kinder diese Reaktion nicht zeigen. Diese Befunde deuten darauf hin, daß reifere Kinder in der Lage sind, bei bestimmten Stimuli eine größere Menge an Katecholaminen freizusetzen und daß das Reglersystem der Katecholaminsekretion in den letzten Monaten der intrauterinen Entwicklung für Stimuli empfindlicher wird. Diese Erklärung ist noch durch Messung der Sekretion bei Früh- und Reifgeborenen zu belegen, doch kamen COMLINE u. Mitarb. (32) bei den Versuchen an fetalen Lämmern zu einem ähnlichen Ergebnis: sie stellten fest, daß sich der Grad an Hypoxie, der bei den Tieren zu einer Freisetzung von Katecholaminen führt, mit der Reife der Tiere ändert. Bei reiferen Tieren war eine viel geringere Senkung des arteriellen Sauerstoffdruckes notwendig, um das Nebennierenmark zu stimulieren, als bei weniger reifen. Das sympathische System sehr unreifer Frühgeborener scheint schon bei leichter Acidose seine wärmebildende Aktivität einzubüßen, während reifere Kinder auf denselben Stimulus mit einer so massiven Katecholaminfreisetzung reagieren, daß erst bei einem

pH-Wert unter 7,20 eine Verminderung der Wärmeproduktion eintritt.

Die Wirkung der Katecholamine auf die periphere Durchblutung und somit auf die Wärmeabgabe ist nicht wesentlich reifeabhängig. Sehr unreife Frühgeborene reagieren ebenso mit Vasoconstriction wie reife Neugeborene. Dabei läßt sich bei Kindern mit einer Acidose bis zum pH 7,15 keine Abschwächung der gefäßverengenden Wirkung feststellen. Bei dem im Abschnitt 3.7 beschriebenen Kind kann jedoch in klassischer Form die Abnahme der Vasoconstriction bei schwerer respiratorischer Acidose beobachtet werden. Aufgrund der mäßigen Hyperkapnie in den ersten 4 Lebensstunden zeigt das Kind zunächst eine maximale Vasoconstriction, die vermutlich auf starke Katecholaminfreisetzung zurückzuführen ist. Der stetige Anstieg des pCO_2 bis zu exzessiven Werten ist von einer ebenso starken Zunahme der peripheren Durchblutung begleitet, die sich mit dem Absinken des pCO_2 nach der Intubation und unter der mechanischen Beatmung prompt verringert. Neben der Aufhebung der Katecholaminwirkung ist die Vasodilatation in diesem Fall vermutlich auch Folge des direkt gefäßerweiternden Effektes der hohen CO_2-Spannung im Blut. Für den Muskel (100) und das Intestinum (151) wurde dieser Effekt nachgewiesen. Außerdem ruft eine Acidose eine direkte Vasodilatation in Haut, Muskel (40) und in vielen anderen Kreislaufabschnitten hervor (Lit.-Übersicht in 42). Mit Lactat konnte im Tierversuch keine wesentliche Vasodilatation erzeugt werden (42). Bemerkenswert ist, daß bei dem im Abschnitt 3.7 beschriebenen Kind kaum eine Verminderung der Wärmeproduktion zu beobachten war. Dieses Verhalten steht im Widerspruch zu den Ergebnissen bei anderen Kindern.

Eine gute Durchströmung der Kreislaufperipherie ist für das Neugeborene so bedeutsam, weil nur dann die optimale Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff gewährleistet ist. Besonders wichtig ist das bei hypoxämischen Kindern. TAKANO (155) berichtete, daß Hunde unter hypoxischen Bedingungen viel schneller und massiver Lactat akkumulieren bei Hypokapnie als bei Normokapnie. Die exzessive Lactatanhäufung bei niedrigen CO_2-Spannungen ist dabei vermutlich auf die niedrige periphere Durchblutung zurückzuführen. Bei Untersuchungen von MENTZEL (106) an 30 Frühgeborenen stellte sich heraus, daß die Kinder mit Atemnotsyndrom und respiratorischer Acidose eine bemerkenswert niedrige Letalität aufwiesen. Die respiratorische Acidose ist aus diesem Grunde prognostisch wesentlich günstiger zu beurteilen als eine Lactatacidose, wenn man von der initialen Form, bei der die Kinder die geburtsbedingte Lactatanhäufung schnell metabolisieren, absieht (107).

Hypoxie hat ebenso wie Hyperkapnie eine Verminderung der Wärmeproduktion zur Folge. Die physiologischen Abläufe sind aber ganz unterschiedlich. Auch Hypoxie löst wie Hyperkapnie eine Katecholaminfreisetzung aus, doch können diese Hormone auch bei erniedrigtem arteriellem O_2-Druck ihre Wirkung primär entfalten: der Blutdruck steigt (7), sowohl Glykogenolyse wie Lipolyse sind nicht beeinträchtigt (14). Dennoch sinkt der O_2-Verbrauch sowohl im Tierversuch wie beim Neugeborenen ab (14, 67, 35). Es liegt also kein Substratmangel vor, sondern das Substrat kann nicht mehr ausreichend oxydiert werden. Dadurch ist der Energiestoffwechsel blockiert.

Im Tierversuch (49, 67, 93) und beim Neugeborenen (20) wurde ein Absinken der Körpertemperatur unter hypoxischen Bedingungen nachgewiesen. Diese Reaktion kann bei dem im

Abschnitt 3.4 beschriebenen Kind beobachtet werden. Obwohl in diesem Fall neben der Hypoxie auch eine massive metabolische und zeitweise respiratorische Acidose bestehen, dürfte die Hypoxie der entscheidende Faktor für die extreme Einschränkung der Wärmeproduktion sein. SCOPES und AHMED (135) wiesen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß der Verlauf der Rectaltemperatur bei konstanter Umgebungstemperatur Rückschlüsse auf den Sauerstoffbedarf des Neugeborenen zuläßt. Sie schlugen deshalb vor, Neugeborenen bei Hypothermien, die durch andere Ursachen nicht erklärt werden könnten, Sauerstoff zuzuführen. Es erscheint allerdings sinnvoller, die O_2-Therapie ausschließlich am arteriellen O_2-Druck zu orientieren, um die negativen Folgen einer Hyperoxie zu vermeiden.

Der größte Temperatursturz beim normalen Neugeborenen findet unmittelbar nach der Geburt statt. Bekannte Ursachen dafür sind zum einen eine vermehrte Wärmeabgabe durch das Verdunsten des Fruchtwassers, zum anderen eine verminderte Wärmeproduktion infolge der Geburtsasphyxie. Ein weiterer wichtiger Grund dürfte jedoch auch die Kreislaufumstellung bei der Geburt sein. In utero erhält die Leber oxygeniertes Blut direkt aus der Nabelvene. Nach dem Abklemmen der Nabelschnur fällt dieser Zufluß weg und das O_2-Angebot an die Leber verringert sich drastisch. Untersuchungen in vivo deuten darauf hin, daß die Leber eine große Rolle bei der Wärmebildung spielt (148), obgleich das aufgrund isolierter Leberperfusionsversuche von JANSKY u. Mitarb. (89) bestritten wird. Es ist anzunehmen, daß mit der Verminderung des O_2-Zuflusses an die Leber nach der Geburt eine Reduktion der Wärmeproduktion in diesem Organ verbunden ist. Akut hypoxische Zustände rufen im Tierversuch keine wesentlichen Veränderungen im Leberkreislauf hervor (86).

Gelegentlich ist in der Literatur eine Kühlung hypoxischer Kinder zur Senkung des O_2-Verbrauchs vorgeschlagen worden. Da aber Früh- und Reifgeborene auch unter hypoxischen Bedingungen auf eine Senkung der Umgebungstemperatur mit einer Steigerung des O_2-Verbrauchs reagieren (21), ist eine Kühlung ohne pharmakologische Blockade der thermischen Gegenregulation kontraindiziert.

5. DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

Die in dieser Arbeit aufgezeigten Zusammenhänge zwischen Stress, Veränderungen der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes und der Temperaturregulation lassen sich diagnostisch und therapeutisch in der Neonatologie auswerten. Dazu ist es notwendig, daß die Kinder so früh wie möglich thermisch überwacht werden. Diese Überwachung sollte bei einer ungestörten Entwicklung die ersten 24 Lebensstunden andauern, beim Auftreten von Komplikationen jedoch weiter fortgesetzt werden. Zur sicheren Beurteilung des thermischen Verhaltens der Kinder sind vier Meßpunkte notwendig: Rectum, Fußrücken, Inkubatorluft und Inkubatorwand. Wird immer das gleiche Inkubatormodell verwendet, dann kann auf die Messung der Inkubatorwandtemperatur verzichtet werden. Da die Wandtemperatur annähernd parallel zur Lufttemperatur verläuft, genügt es, in vier oder fünf Messungen in zeitlichem Abstand die Differenz zwischen Wand- und Lufttemperatur zu bestimmen und die Hälfte dieser Differenz jeweils von der gemessenen Inkubatorlufttemperatur abzuziehen, um die Umgebungstemperatur zu bestimmen. Die Messung der Bauchhauttemperatur ist nicht notwendig. Zum einen hat sie keinen diagnostischen oder therapeutischen Wert, zum anderen stört die Sonde bei Röntgenaufnahmen des Thorax oder bei Manipulationen am Nabel des Kindes.

Vom Zeitpunkt der Geburt an müssen die Wärmeverluste des Kindes möglichst gering gehalten werden. Dazu gehören ein schnelles Abtrocknen des Fruchtwassers und die möglichst rasche Herstellung eines geeigneten thermischen Milieus. Dies ist besonders wichtig bei sehr kleinen Frühgeborenen, bei asphyktischen Kindern und bei Kindern, die durch Sectio geboren wurden. Sollten im Kreißsaal Reanimationsmaßnahmen notwendig sein, werden diese am

zweckmäßigsten unter einem Wärmestrahler durchgeführt. In diesem Fall ist die Wärmeregulation über eine Servocontroll-Einheit durch einen Thermistor auf der Bauchhaut des Kindes sinnvoll. Das Gerät wird am günstigsten auf 36°C eingestellt. Ist eine Verlegung des Neugeborenen notwendig, muß unter allen Umständen dafür gesorgt werden, daß der Transportinkubator die richtige Temperatur hat.

In der neonatologischen Abteilung ist der Inkubator des Kindes auf die Temperatur vorzuwärmen, die sich aus Abbildung 5 für das Geburtsgewicht des Kindes ergibt. Danach werden die Thermistorsonden gelegt. Die Temperaturen werden routinemäßig halbstündlich abgelesen und der TCI bestimmt. Stellt sich heraus, daß die Rectaltemperatur um mehr als 0,7°C vom Sollwert (Abb. 5) nach oben abweicht, muß durch Senkung der Inkubatortemperatur um 0,5 bis 1°C versucht werden, die Rectaltemperatur herabzusetzen. Erst wenn diese Maßnahme keinen Erfolg zeigt, ist eine weitere vorsichtige Senkung der Inkubatortemperatur indiziert.

Liegt die Rectaltemperatur unter dem Sollwert, muß das Kind aufgewärmt werden. Ziel dabei ist es, die Rectaltemperatur auf mindestens 36°C zu erhöhen, möglichst aber auf einen Wert, der den Sollwert nicht um mehr als 0,5°C unterschreitet. Bei stark unterkühlten Kindern ist die Aufwärmung nicht ohne Risiko. Es ist in der Literatur wiederholt über Apnoefälle bei schneller Erwärmung berichtet worden (37, 38, 144). Neuere Untersuchungen konnten das allerdings nicht bestätigen (119, 154). Je langsamer andererseits die Erwärmung erfolgt, umso größer ist auch die Belastung für den Energiehaushalt des Kindes. Der Grund für die Apnoeanfälle ist letztlich unklar. Es liegen aber Hinweise darauf vor, daß während der

hypothermen Periode im Kreislauf ein Volumenmangel besteht. Denn parenterale Flüssigkeitszufuhr konnte die Letalität der unterkühlten Neugeborenen signifikant senken (154). Beim Erwachsenen wie beim Neugeborenen werden die Impulse der inneren und äußeren Thermorezeptoren zentral integriert und danach im Regelkreis der Thermoregulation weiterverarbeitet. Beim Neugeborenen scheinen die zentralen Thermorezeptoren jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen, denn die Hautdurchblutung wird überwiegend über die peripheren Rezeptoren reguliert (15, 134). BRÜCK (19) hat dies als "Abstimmung der funktionellen Vorgänge auf die Besonderheiten der Körpergestalt" bewertet. Deshalb antwortet das Neugeborene auf eine rasche Erhöhung der Umgebungstemperatur sofort mit einer massiven Vasodilatation, auch wenn die Kerntemperatur noch unter dem Sollwert liegt. Die Zunahme der peripheren Durchblutung führt bei ohnehin bestehendem Volumendefizit zu einer Senkung des Blutdrucks. Die Apnoeanfälle könnten Ausdruck dieser Blutdrucksenkung sein. Unterkühlte Kinder werden deshalb am besten unter ausreichender parenteraler Flüssigkeitssubstitution möglichst unter fortlaufender Blutdruckkontrolle rasch aufgewärmt. Sobald Apnoeanfälle unklarer Genese auftreten, muß die Aufwärmgeschwindigkeit herabgesetzt werden. Dabei sind Inkubatoren zu bevorzugen, deren Temperatur möglichst konstant bleibt. In Inkubatoren, die sich periodisch aufheizen, sind von AYNSLEY-GTEEN u. Mitarb. (6) Temperaturschwankungen bis zu 7,1°C gemessen worden. Diese Schwankungen sind für das Neugeborene ungünstig. Sie lassen sich durch zusätzliche Plexiglaswärmeschirme, die an einem Ende verschlossen sein müssen, erheblich vermindern (6).

Liegen die gemessenen Werte für den Gradienten T_R-T_U wesentlich unter dem Sollwert, so sind differential-

diagnostisch vor allem folgende Ursachen in Betracht zu ziehen:

1. Acidose respiratorischer oder metabolischer Art
2. Hyperkapnie
3. Hypoxie
4. Substratmangel: ungenügende Wärmebildung kann Ausdruck eines Mangels an braunem Fettgewebe sein (72).
5. Cerebrale Mißfunktion jeglicher Ursache, z. B. Hirnblutung. Die Temperaturregulation ist an Hirnstrukturen gebunden. Ein Anencephalus verhält sich poikilotherm (36).

Zur Abklärung sollten auf jeden Fall eine Blutgasanalyse und eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt werden.

Neben der Beseitigung der Ursache für eine Hypothermie steht außerdem die therapeutische Beeinflussung durch Erhöhung der Inkubatortemperatur.

Eine Hyperthermie kann Ausdruck von Stress sein, dessen Ursachen abgeklärt werden müssen. Anhaltende Vasokonstriktion ist ein diagnostisch wichtiges Zeichen, weil es Störungen ankündigt, die besonders bei den über 2000 Gramm schweren Kindern nicht unbedingt mit einer Minderung der Wärmeproduktion einhergehen müssen. Sinkt der TCI über mehrere Stunden unter 0,4 ab, so ist nach Ursachen für Stress zu suchen. Da Hypoxie, Acidose und leichte Hyperkapnie eine periphere Vasoconstriction verursachen, ist auch die Senkung der peripheren Durchblutung eine Indikation zur Blutgasanalyse. Hohe TCI-werte sind andererseits keine Garantie für einen normalen Säure-Basen-Status, da auch eine schwere respira-

torische Acidose mit einer peripheren Vasodilatation einhergehen kann. Die wichtigsten Störungen bei Früh- und Neugeborenen, die mit thermoregulatorischen Parametern faßbar sind, sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

	Wärmebildung	periph. Durchblutung
Narkose bei der Geburt	-	+
Schwere Geburtsasphyxie	+/-	-
Atemnotsyndrom	+	-
Hypoxie	-	-
leichte Hyperkapnie	+/-	-
schwere Hyperkapnie	-	+
Acidose bis ca. pH 7,15	+/-	-
Acidose unter pH 7,15	-	-/+

Tab. 7: Differentialdiagnose thermoregulatorischen Fehlverhaltens am ersten Lebenstag
+ = Zunahme, - = Abnahme

Thermoregulatorische Parameter können nur dann sinnvoll zur Diagnostik postnataler Adaptationsstörungen herangezogen werden, wenn Inkubatoren verwendet werden, deren Temperatur sich von Hand einstellen läßt. Inkubatoren mit Servo-controll-System verwischen durch ihre Gegenregulation den wahren thermischen Zustand des Kindes.

Es bleibt zu hoffen, daß die beschriebenen diagnostischen und therapeutischen Kriterien Eingang in die neonatale Intensivpflege finden, zumal die Messungen mit wenig technischem Aufwand und ohne große Belastung für die kleinen Patienten vonstatten gehen. Mit Sicherheit wird eine genaue und konsequente thermische Überwachung die perinatale Morbidität und Mortalität wesentlich senken.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 78 Früh- und Reifgeborenen wurde am ersten Lebenstag der Verlauf der Temperaturen des Rectums, des Abdomens, des Fußrückens und der Umgebung kontinuierlich registriert. Der Temperaturgradient zwischen Rectum und Umgebung wurde als Maß für die katecholaminabhängige chemische Wärmebildung verwendet. Rectaltemperatur, Fußrückentemperatur und Umgebungstemperatur dienten zur Bestimmung der peripheren Durchblutung.

Bei ungestörten Kindern zeigte sich eine enge positive Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Rectaltemperatur und zwischen Reife und Wärmeproduktion.

Stress führte bei Kindern mit einem Geburtsgewicht über 2000 Gramm zu einer Steigerung der Wärmebildung und bei allen Kindern zu einer peripheren Vasoconstriction als Zeichen eines erhöhten Katecholaminspiegels. Stressfaktoren waren Hypotrophie, schwere Geburtsasphyxie, Acidose, Hyperkapnie, Hypoxie und Atemnotsyndrom. Durch Sectio geborene Kinder wiesen thermoregulatorische Zeichen eines niedrigen Katecholaminspiegels auf, was als Ausdruck einer geringen Belastung des Kindes bei diesem Geburtsmodus gedeutet wurde.

Die Wärmeproduktion war bei acidotischen Kindern durch Inaktivierung der Katecholamine vermindert. Bei schwerer respiratorischer Acidose war eine völlige Aufhebung der katecholamininduzierten peripheren Vasoconstriction zu beobachten. Hypoxie führte zu einer Verminderung der Wärmebildung durch Blockierung der Fettsäureoxydation.

Die Thermoregulation des Neugeborenen spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnostik, Prophylaxe und Therapie postnataler Adaptationsstörungen. Dazu ist eine genaue thermische Überwachung mindestens während der ersten 24 Stunden nach der Geburt unbedingt erforderlich.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERS, T.F., E.J. SACHAR, J. KREAM, H.P. ROFFWARG and L. HELLMANN: Behavioral state and plasma cortisol response in the human newborn. Pediatrics 46: 532-37 (1970)
2. ASCHOFF, J.: Hauttemperatur und Hautdurchblutung im Dienste der Temperaturregulation. Klin. Wschr. 36: 193-202 (1958)
3. ASCHOFF, J.: "Temperaturregulation" in Physiologie des Menschen, herausgegeben von O.H. GAUER, K. KRAMER und R. JUNG, Bd. 2: Energiehaushalt und Temperaturregulation, S. 43-116 München: Urban & Schwarzenberg 1971
4. At what temperature should you keep a baby ? Lancet 299: 556 (1970)
5. ATKINSON, J.M. and M.J. RAND: Reduction of cardiovascular response to some sympathomimetic amines during hypercapnia. Europ. J. Pharmacol. 18: 166-73 (1972)
6. AYNSLEY-GREEN, A., N.C.R. ROBERTON and P. ROLFE: Air temperature recordings in infant incubators. Arch. Dis. Child. 50: 215-19 (1975)
7. BACHOFEN, M., A. GAGE and H. BACHOFEN: Vascular response to changes in blood oxygen tension under various blood flow rates. Amer. J. Physiol. 220: 1786-92 (1971)
8. BACON, G.E., R. GEORGE, S.T. KOEFF and W.F. HOWATT: Plasma corticoids in the respiratory distress syndrome and in normal infants. Pediatrics 55: 500-502 (1975)
9. BENEDICT, F.G. and E.P. SLACK: A comparative study of the temperature fluctuations in different parts of the human body. Carnegie Inst. Wash. Publ. No 155 (1911)

10. BERG, K. and O. CELANDER: Circulatory adaption in the thermoregulation of fullterm and premature newborn infants. Acta paed. Scand. 60: 278-84 (1971)
11. BERGQVIST, G. and R. ZETTERSTRÖM: Blood viscosity and peripheral circulation in newborn infants. Acta paed. Scand. 63: 865-68 (1974)
12. BERNARD, C.: Lecons sur la chaleur animale. Paris: Bailière 1873
13. BIERICH, J.R.: "Die Nebennierenrinde", in "Die physiologische Entwicklung des Kindes", herausgegeben von F. LINNEWEH, S. 427-36, Berlin, Springer 1959
14. BLATTEIS, C.M. and L.O. LUTHERER: Reduction by moderate hypoxia of the calorigenic action of catecholamines in dogs. J. appl. Physiol. 36: 337-40 (1974)
15. BRÜCK, K.: Temperature regulation in the newborn infant. Biol. Neonat. 3: 65-119 (1961)
16. BRÜCK, K.: "Diagnostik des Energieumsatzes und Wärmehaushaltes." in "Handbuch der Kinderheilkunde" II, 1, S. 194-200, herausgegeben von H. OPITZ und F. SCHÄFER. Berlin: Springer 1966
17. BRÜCK, K.: "Die Funktion des braunen Fettgewebes beim Neugeborenen." in "Fortschritte der Pädologie" II, S. 164-180, herausgegeben von F. LINNEWEH. Berlin: Springer 1968
18. BRÜCK, K.: Which environmental temperature does the premature infant prefer ? Pediatrics 41: 1027-30 (1968)
19. BRÜCK, K.: "Die Temperaturregulation des Neugeborenen." in "Handbuch der Kinderheilkunde" I,2 S. 23-30, herausgegeben von H. OPITZ und F. SCHMIDT, Berlin: Springer 1971
20. BRÜCK, K.: "Anpassungsstörungen", ibid. S. 30-34
21. BRÜCK, K.: "Besonderheiten und Störungen der Temperaturregelung" ibid. S. 357-62

22. BRÜCK, K., M. BRÜCK und H. LEMTIS: Die Temperaturregelung Neugeborener und Frühgeborener nach spontaner und pathologischer Geburt. Geburtsh. u. Frauenheilk. 20: 261-72 (1960)
23. BRÜCK, K., A.H. PARMELEE jr. and M. BRÜCK: Neutral temperature range and range of "thermal comfort" in premature infants. Biol. Neonat. 4: 32-51 (1962)
24. BUDIN, P.C.: Le nourrisson. Alimentation et hygiene des enfants debiles - enfants nés à terme. Paris: Octave Doin (Herausg.) 1900
25. BUETOW, K.C. and S.W. KLEIN: Effect of maintenance of "normal" skin temperature on survival of infants of low birthweight. Pediatrics 34: 163-70 (1964)
26. BURGET, G.E. and M.B. VISSCHER: Variations of pH of blood and the response of the vascular system to adrenalin. Amer. J. Physiol. 81: 113-23 (1927)
27. BURTON, A.C.: Temperature of skin: measurements and use as index of peripheral blood flow. In: Methods in medical research 1: 146-66, Chicago 1948
28. CATHRO, D.M., C.C. FORSYTH and J. CAMERON: Adrenocortical response to stress in newborn infants. Arch. Dis. Childh. 44: 88-95 (1969)
29. CERUTE, E.: Chemoreceptor reflexes in the newborn infant. Effect of cooling on the response to hypoxia. Pediatrics 37: 556-64 (1966)
30. CHEEK, D.B. and R.D. ROWE: Aspects of sympathetic activity in the newborn, including the respiratory distress syndrome. Ped. Clin. N. Amer. 1966, 863-877
31. CHEEK, D.B., M. MALINEK and J.M. FRAILLON: Plasma adrenaline and noradrenaline in the neonatal period, and infants with respiratory distress syndrome and placental insufficiency. Pediatrics 31: 374-81 (1963)

32. COMLINE, R.S., I.A. SILVER and M. SILVER: Factors responsible for the stimulation of the adrenal medulla during asphyxia in the fetal lamb. J. Physiol. 178: 211-38 (1965)

33. CONTIS, G. and J. LIND: Study of systolic blood pressure, heart rate, body temperature of normal newborn infants through the first week of life. Acta paed. Scand. Supp. 146: 41-47 (1963)

34. COTTLE, M. and L.D. CARLSON: Regulation of heat production in cold adapted rats. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92: 845-49 (1956)

35. GROSS, K.W., J.B.M. TIZARD and D.A.H. TRYTHALL: The gaseous metabolism of the newborn infant breathing 15% oxygen. Acta paed. Scand. 47: 217-237 (1958)

36. CROSS, K.W., J. GUSTAVSON, J.R. HILL and D.C. ROBINSON: Thermoregulation in an anencephalic infant as inferred from its metabolic rate under hypothermic and normal condition. Clin. Sci. 31: 499-60 (1966)

37. DAILY, W.J.R., K. MARSHALL, H. BELTON and P. MEYER: Apnea in premature infants: monitoring incidence, heart rate changes, and the effect of environmental temperature. Pediatrics 43: 510-18 (1969)

38. DAWES, G.S. and others in discussion in neonatal respiratory adaptation, ed. by T.K. OLIVER, US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Services Publ. No 1432, pp 115-23 (Conference report) (1963)

39. DAY, R.L., L. CALIGUIRI, C. KAMENSKI and F. EHRLICH: Body temperature and survival of premature infants. Pediatrics 34: 171-81 (1964)

40. DEAL, C.P. jr. and H.D. GREEN: Effects of pH on blood flow and peripheral resistance in muscular and cutaneous vascular beds in the hind limb of the phenobarbitalized dog. Circulat. Res. 2: 148-54 (1954)

41. DÖRING, B., R. GÄDEKE und H. HILLE: Hauttemperaturen verschiedener Körperoberflächenareale des Rumpfes bei Säuglingen. Z. Kinderheilk. 104: 83-93 (1968)
42. EMERSON, T.E. jr. J.L. PARKER and G.W. JELKES: Effects of local acidosis on vascular resistance in dog sceletal muscle. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 145: 273-76 (1974)
43. ESTLER, C.J.: Efficiency of thermoregulation in acutely cold-exposed young and old mice. Life Sci. 10: 1291-98 (1971)
44. ESTLER, C.J., O. STRUBELT und T.P.H. AMMON: Der Einfluß adrenerger ß-Blockade auf die Wärmebildung bei akuter Kälteexposition. Pflügers Arch. ges, Physiol. 289: 227-36 (1966)
45. EULER, U.S. von, and F. LISHAJKO: Influence of pH on uptake and release of noradrenaline in adrenergic nerve granules. J. Neurochem. 10: 145-49 (1963)
46. FARKAS, M.: Effect of hypercapnia on heat production and body temperature in the adult guinea pig. Acta physiol. Acad. Sci. hung. 43: 309-14 (1973)
47. FARKAS, M. and Sz. DONHOFFER: Interrelationships between the effects of hypoxia and ambient temperature on heat production and body temperature in the adult guinea pig. Acta physiol. Acad. Sci. hung. 43: 301-308 (1973)
48. FARKAS, M. and Sz. DONHOFFER: Comparison and correlational analysis of the effect of hypoxia and hypercapnia on heat production and body temperature in the adult guinea pig. Acta physiol. Acad. Sci. hung. 44: 11-28 (1973)
49. FARKAS, M., J. VARNAI and Sz. DONHOFFER: Fallacies in the interpretation of body temperature changes in the newly born. Acta physiol. Acad. Sci. hung. 42: 31-34 (1972)

50. FAULKNER, S.L. and D.B. CHEEK: Plasma catecholamine levels in fullterm and premature infants at birth and their relation to respiratory distress syndrome. Soc. ped. Res. (ABST.) p. 142, Atlantic City, May 2-3 (1969)

51. GANDY, G.M., K. ADAMSONS, N. CUNNINGHAM, W.A. SILVERMAN and L.S. JAMES: Thermal environment and acid-base homeostasis in human infants during the first few hours of life. J. clin. Invest. 43: 751-58 (1964)

52. GANDY, G.M., L. GRAME, N. CUNNINGHAM, K. ADAMSON and L.S. JAMES: The validity of pH and pCO_2 measurements in capillary samples in sick and healthy newborn infants. Pediatrics 34: 192-97 (1964)

53. GEMZELL, C.A.: Variations in plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids in mother and infant following partuition. Acta endocr. 17: 100-105 (1954)

54. GOLDFIEN, A, W.F. GANONG and B. WISE: Specific neural stimulation of norepinephrine secretion by the adrenal medulla during anoxia. J. clin. Invest. 40: 1043 (1961)

55. GOLENHOFEN, K., H. HENSEL, G. HILDEBRANDT: Durchblutungsmessungen mit Wärmeleitelementen. Stuttgart: Thieme 1963

56. GOODLIN, R.C. and M. HOROWITZ: Thermal effects on heart rate of the neonate. Amer. J. Obstet. Gynec. 110: 674-76 (1971)

57. GRAF, W. and K. GRAF: The rectum-liver temperature gradient in man. Acta physiol. Scand. 41: 139-48 (1957)

58. GRAUSZ, J.P.: The effects of environmental temperature changes on the metabolic rate of newborn babies. Acta paed. Scand. 57: 98-104 (1968)

59. GREENE, O.C.: Steroid metabolism in the fetus and the newborn infant. Ped. Clin. N. Amer. 12: 615-34 (1965)

60. GUTAI, J., R. GEORGE, S. KOEFF and G.E. BACON: Adrenal response to physical stress and the effect of adrenocorticotropic hormone in newborn infants. J. Pediat. 81: 719-25 (1972)

61. HAASE, G.: Physikalische Grundlagen. Frankfurt: Akademische Verlagsgesellschaft 1968

62. HARNACK, G.-A. von: "Begriffe, Definitionen" in: Handbuch der Kinderheilkunde I, 2 S. 3-6, herausgegeben von H. OPITZ und F. SCHMID. Berlin: Springer 1971

63. HARRISON, T.S. and J. SEATON: The relative effects of hypoxia and hypercarbia on adrenal medullary secretion in anesthetized dogs. J. surg. Res. 5: 560-64 (1965)

64. HEIM, T. and D. HULL: The blood flow and oxygen consumption of brown adipose tissue in the newborn rabbit. J. Physiol. 186: 42-55 (1966)

65. HEIM, T. and D. HULL: The effect of propanolol on the calorigenis response in brown adipose tissue of newborn rabbits to catecholamines, glucagon, corticotropine and cold exposure. J. Physiol. 187: 217-83 (1966)

66. HEIM, T., M. KELLERMAYER and M. DANI: Thermal conditions and the mobilisation of lipids from brown and white adipose tissue in the human neonate. Acta paed. Acad. Sci. hung. 9: 109-120 (1968)

67. HEMINGWAY, A. and G.G. NAHAS: Effect of varying degrees of hypoxia on temperature regulation. Amer. J. Physiol. 170: 426-33 (1952)

68. HENSEL, H.: Kritische Betrachtungen zur Messung der Hautdurchblutung mit thermischen Methoden. Klin. Wschr. 34: 1273-76 (1956)

69. HENSEL, H.: Neural processes in thermoregulation. Physiol. Rev. 53: 948-1017 (1973)

70. HEY, E.N.: The relation between environmental temperature and oxygen consumption in the newborn baby. J. Physiol. 200: 589-603 (1969)

71. HEY, E.N.: The care of babies in incubators. Recent Advances in Pediatrics, 4th Edition London 1971, pp. 171-216

72. HEY, E.N. and G. KATZ: Temporary loss of metabolic response to cold stress in infants of low birthweight. Arch. Dis. Childh. 44: 323-30 (1969)

73. HEY, E.N. and G. KATZ: The optimum thermal environment for naked babies. Arch. Dis. Childh. 45: 328-34 (1970)

74. HEY, E.N. and B. O'CONNEL: Oxygen consumption and heat balance in the cot-nursed baby. Arch. Dis. Childh. 45: 335-43 (1970)

75. HILL, J.R. and K.A. RAHIMTULLA: Heat balance and the metabolic rate of newborn babies in relation to environmental temperature; and the effect of age and weight on basal metabolic rate. J. Physiol. 180: 239-65 (1965)

76. HILL, J.R. and D.C. ROBINSON: Oxygen consumption in normally grown, small-for-dates and large-for-dates newborn infants. J. Physiol. 199: 685-703 (1968)

77. HILLMANN, D.A. and C.J.P. GIROUD: Plasma cortisone and cortisol levels at birth and during the neonatal period. J. clin. Endocr. 25: 243-48 (1965)

78. HISSA, R. and P. HIRSIMÄKI: Calorigenic effects of noradrenaline and inderal in the temperature golden hamster. Comp. gen. Pharmac. 2: 217-24 (1971)

79. HISSA, R. and R. PALOKANGAS: Thermoregulation in the titmouse (Parus maior L.). Comp. Biochem. Physiol. 33: 941-53 (1970)

80. HISSA, R., P. HIRSIMÄKI, H. TARKKOMU and O. HAAPALA: Calorigenic effects of noradrenaline and inderal in the temperature acclimatet Norwegian lemming. Ann. Zool. Fenn. 9: 35-71 (1972)

81. HISSA, R., S. MARKKANEN, I. NUUJA and P. HIRSIMÄKI: Effects of noradrenaline and propanolol on the thermoregulation in the acutely cold-exposed mice. Comp. gen. Pharmac. 5: 199-205 (1974)
82. HOLDEN, K.R., R.B. YOUNG, J.H. PILAND and W.G. HURT: Plasma pressors in the normal and stressed newborn infant. Pediatrics 49: 495-503 (1972)
83. HSIEH, A.C.L. and L.D. CARLSON: Role of adrenaline and noradrenaline in chemical regulation of heat production. Amer. J. Physiol. 190: 243-46 (1957)
84. HSIEH, A.C.L., L.D. CARLSON and G. GRAY: Role of the sympathetic nervous system in the control of chemical regulation of heat production. Amer. J. Physiol. 190: 257-51 (1957)
85. IBSEN, B.: Treatment of shock with vasodilatators measuring skin temperature on the big toe. Ten years experience in 150 cases. Dis. Chest 52: 425-449 (1967)
86. ISHIKAWA, H., H. MATSUI, J. FUKUMURA, H.IFO, M. DOI, M. HAYASHI and A. HONJO: Hepatic circulation in systemic hypoxia. Jap. Circulat. J. 38: 899-905 (1974)
87. JAMES, L.S.: Acidosis of the newborn and its relation to birth asphyxia. Acta paed. Scand. 49 suppl. 122: 17-28 (1960)
88. JANSKY, L.: Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance. Biol. Rev. 48: 85-132 (1973)
89. JANSKÝ, L., E. ZEISBERGER and V. DOLEZAL: Effects of oxygen supply and noradrenaline infusion on liver metabolism of rats acclimatized to cold. Nature 202: 397-98 (1964)
90. JOHNSON, G.H., T.H. KIRSCHBAUM, C.R. BRINKMANN III and N.S. ASSALI: Effects of acid, base, and hypertonicity on fetal and neonatal cardiovascular hemodynamics. Amer. J. Physiol. 220: 1798-1807 (1971)

91. JÜNGST, B.-K.: Untersuchungen über die Beurteilung der Hautdurchblutung durch zentrale und periphere Temperaturmessung. Z. Kinderheilk. 116: 305-17 (1974)

92. JUNGAS, R.L. and E.G. BALL: Studies on the metabolism of adipose tissue VII. A comparison of the effects of insulin and growth hormone preparation on oxygen consumption in bicarbonate and phosphate buffers. Biochim. biophys. Acta 54: 304-14 (1961)

93. KADANO, H. and E.L. BESCH: The effect of acute hypoxia on body temperature in domestic fowl. Environm. Physiol. Biochem. 4: 1-7 (1974)

94. KARLBERG, P.: Physiological aspects of temperature and oxygen effects on newborn infants. Acta paed. Scand. 49 suppl. 122: 29-38 (1960)

95. KARLBERG, P., R.E. MOORE and T.K. OLIVER jr.: The thermogenic response of the newborn infant to noradrenaline. Acta paed. 51: 384-92 (1962)

96. KAWAHARA, H.: Plasma levels of 17-hydroxy-corticosteroids in umbilical cord blood, with special reference to variations of the level between a. umbilicalis and v. umbilicalis. J. clin. Endocr. 18: 325-27 (1958)

97. KIVIKOSKI, A., S.-M. VIITANEN, S. JÄYKKÄ und L. LAAKSO: Kann man die Hauttemperaturmessung als weiteren Parameter zur Zustandsdiagnostik des Neugeborenen benutzen ? In: Fortschritte der perinatalen Medizin, 2. Deutscher Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin, 26.-28. Juni 1969, herausgegeben von E. SALING und K.A. HÜTER, S. 318-21, Stuttgart: Thieme 1971

98. KOCH, G. and H. WENDEL: Comparison of pH, carbon dioxide tension, standard bicarbonate and oxygen tension capillary blood and in arterial blood during the neonatal period. Acta paed. Scand. 56: 10-16 (1967)

99. KOCH, G. and H. WENDEL: Adjustment of arterial blood gases and acid base balance in the normal newborn infant during the first week of life. Biol. Neonat. 12: 136-61 (1968)

100. KONTOS, H.A., M.D. THAMES, A. LOMBANA, C.O. WATLINGTON and F. JESSEE: Vasodilator effects of local hypercapnic acidosis in dog skeletal muscle. Amer. J. Physiol. 220: 1569-72 (1971)

101. KRÜCK, F.: "Säure-Basen-Haushalt" in W. SIEGENTHALER: Klinische Pathophysiologie, S. 215-27 Stuttgart: Thieme 1973

102. LAAKSO, L., A. KIVIKOSKI and S. JÄYKKÄ: The ratio between the skin temperature and the acid-base balance of the newborn during the first minutes of life. Acta obstetr. gynec. Scand. 48 suppl 3: 88-89 (1969)

103. LEES, M.H., E.W. YOUNGER and S.G. BABSON:,Thermal requirements of undergrown human neonates. Biol. Neonat. 10: 288-302 (1966)

104. LIEBLING, A.J.: Patron of the premies. New York Magazine, June 3, 1939, 20-24

105. MEAD, J. and C.L. BONMARITO: Reliability of body temperature. J. appl. Physiol. 2: 97-109 (1949)

106. MENTZEL, H: Fehlindikationen zur künstlichen Beatmung. In: Pädiatrische Intensivpflege, Bericht über das 2. Symposion vom 2. und 3. April 1971 in Düsseldorf, herausgegeben von P. LEMBURG. Bücherei des Pädiaters, Heft 68

107. MENTZEL, H. und P. STUBBE: Die Differenzierung der Lactatacidose bei idiopathischem Atemnotsyndrom und die Beziehung zum Wachstumshormon. Klin. Wschr. 51: 53 (1973)

108. MESTYAN, J., I. JARAI, M. KEKETE and G. SOTESZ: Specific dynamic action in premature infants kept at and below the neutral temperature. Pediat. Res. 3: 41-50 (1969)

109. MIGEON, C.J.: Cortisol production and metabolism in the neonate. J. Pediat. 55: 280-95 (1959)

110. MIGEON, C.J., H. PRYSTOWSKY, M.M. GRUMBACH and M.C. BYRON: Placental passage of 17-hydroxy-corticosteroids: comparison of the levels in maternal and fetal plasma and the effect of ACTH and hydrocortisone administration. J. clin. Invest. 35: 488-93 (1956)

111. MILLER, M.J., B. ISSEKUTZ, P. PAUL and K. RODAHL: Effect of lactic acid on plasma free fatty acids in pancreatomized dogs. Amer. J. Physiol. 207: 1226-30 (1964)

112. MITTELMAN, A., S. DOS, H.G. BARKER and G.G. NAHAS: Adrenal cortical response during corrected and uncorrected hypercapnic acidosis. Amer. J. Physiol. 202: 334-36 (1962)

113. MODANLOU, H., S.-Y. YEH and E.H. HON: Fetal and neonatal acid-base balance in normal and high-risk pregnancies. Obstet. and Gynec. 43: 347-53 (1974)

114. MODANLOU, H., S.-Y. YEH, E.H. HON and A. FORSYTHE: Fetal and neonatal biochemistry and apgar scores. Amer. J. Obstet. Gynec. 117: 942-51 (1973)

115. MODANLOU, H., S.-Y. YEH, B. SIASSI and E.H. HON: Direct monitoring of arterial blood pressure in depressed and normal born infants during the first hour of life. J. pediatr. 85: 553-59 (1974)

116. MORRIS, M.E. and R.A. MILLER: Blood pH/plasma catecholamine relationship: respiratory acidosis. Brit. J. Anaesth. 34: 672-81 (1962)

117. MORRIS, M.E. and R.A. MILLER: Blood pH/plasma catecholamine relationship: non respiratory acidosis. Brit. J. Anaesth. 34: 682-88 (1962)

118. MOTIL, K.J. and M.G. BLACKBURN: Temperature regulation in the neonate. Clin. Pediatr. 12: 634-39 (1973)

119. MOTIL, K.J., M.G. BLACKBURN and J.R. PLEASURE: The effects of four different radiant warmer temperature set-points used for rewarming neonates. J. pediatr. 85: 546-50 (1974)

120. MÜLLER, C. und W. DIETZEL: Die Temperaturdifferenz zwischen Rectum und Hautoberfläche, ein diagnostisches Kriterium in der postoperativen Periode. Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb. 3: 387-91 (1968)

121. NAHAS, G.G.: Mechanisms of carbon dioxide and pH effects on metabolism. In: Carbon dioxide and metabolic regulations, ed. by G.G. NAHAS and K.E. SCHAEFER, pp 107-117, Berlin: Springer 1974

122. NAHAS, G.G. and C. POYART: Effect of arterial pH alterations on metabolic activity of norepinephrine. Amer. J. Physiol. 212: 765-72 (1967)

123. NAHAS, G.G., J.C. LIGOU and B. MEHLMAN: Effects of pH changes on O_2 uptake and plasma catecholamine levels in the dog. Amer. J. Physiol. 198: 60-66 (1960)

124. PERLSTEIN, P.H., N.K. EDWARDS and J.M. SUTHERLAND: Apnea in premature infants and incubator-air-temperature changes. New Engl. J. Med. 282: 461-66 (1970)

125. PERSSON, B. and R. TUNELL: Influence of environmental temperature and acidosis on lipid mobilization in the human infant during the first two hours after birth. Acta paed. Scand. 60: 385-98 (1971)

126. PFLEIDERER, H. und K. BÜTTNER: Grundlagen der Hautthermometrie. Leipzig: Barth 1935

127. POYART, C. and G.G. NAHAS: Inhibition of catecholamine-induced calorigenesis and lipolysis by hypercapnic acidosis. Amer. J. Physiol. 211: 161-68 (1966)

128. PRIBYLOVÁ, H. and L. NOVÁK: Regulation of temperature in pathological neonates. Rev. Czech. Med. 17: 125-32 (1971)

129. ROGNER, G. und J. FRENZEL: Untersuchungen zum Säure-Basen-Haushalt reifer Neugeborener in der ersten Lebenswoche. Ein Vergleich zwischen Quer- und Längsschnittuntersuchungen. Z. Kinderheilk. 97: 39-48 (1966)

130. SALING, E.: Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme 1966

131. SCHAEFER, K.E.: Metabolic aspects of adaptation to carbon dioxide. In: Carbon dioxide and metabolic regulations, ed. by G.G. NAHAS and K.E. SCHAEFER, pp 253-65, Berlin: Springer 1974

132. SCHÄFER, K.H.: Über den Anteil der Stress-Reaktion am Funktionswandel der ersten Lebenszeit. In: Die physiologische Entwicklung des Kindes, herausgegeben v. F. LINNEWEH, S. 11-17, Berlin: Springer 1959

133. SCHIFF, D., L. STERN and J. LEDUC: Chemical thermogenesis in newborn infants: catecholamine excretion and the plasma non-esterified fatty acid response to cold exposure. Pediatrics. 37: 577-82 (1966)

134. SCOPES, J.W.: Controll of body temperature in newborn babies. Sci. Basis Med., 31-50 (1970)

135. SCOPES, J.W. and I. AHMED: Indirect assessment of oxygen requirements in newborn babies by monitoring deep body temperature. Arch. Dis. Childh. 41: 25-33 (1966)

136. SCOPES, J.W. and I. AHMED: Minimal rates of oxygen consumption in sick and premature newborn infants. Arch. Dis. Childh. 41: 407-16 (1966)

137. SELLERS, E.A., J.W. SCOTT and N. THOMAS: Electrical activity of sceletal muscle of normal and acclimatized rats on exposure to cold. Amer. J. Physiol. 177: 372-376 (1954)

138. SILBERSCHMIDT, M., S. SAITO and L.L. SMITH: Circulatory effects of acute lactic acidosis in dogs prior and after hemorrhage. Amer. J. Surg. 112: 175-82 (1966)

139. SILVERMAN, W.A.: The physical environment and the premature infant. Pediatr. 23: 166-71 (1959)

140. SINCLAIR, J.C.: Heat production and thermoregulation in the small-for-date infant. Ped. Clin. N. Amer. 17: 147-58 (1970)

141. SMITH, R.E.: Thermogenic activity of the hibernating gland in the cold-acclimatized rat. Physiologist 4: 113 (1961)

142. STEPANEK, J. und L. MAÎTRE: Hämodynamische Effekte und Wirkungen auf die Katecholaminwerte einer experimentellen Hyperkapnie. Schweiz. med. Wschr. 104: 1789-91 (1974)

143. STEPHENSON, J.M., J.N. DU and T.K. OLIVER: The effect of cooling on the blood gas tensions in newborn infants. J. Pediatr. 76: 848-52 (1970)

144. STERN, L.: The newborn infant and his thermal environment. Current problems in pediatrics. Acta paed. 1: 3-29 (1970)

145. STERN, L., L. LEDUC and J. LIND: Hypoxia as a stimulus to catecholamine excretion in the newborn infant. Acta paed. 53: 13-17 (1964)

146. STERN, L., M.H. LEES and J. LEDUC: Enviromental temperature, oxygen consumption, and catecholamine excretion in newborn infants. Pediatrics 36: 367-73 (1965)

147. STERN, L. R.E. GREENBERG and J. LIND: Catecholamine excretion in the newborn period: effect of short periods of induced hypoxia. Acta paed. 50: 497-504 (1961)

148. STONER, H.B.: The role of the liver in the non-shivering thermogenesis in the rat. J. Physiol. 232: 285-96 (1973)

149. STONER, H.B.: Inhibition of thermoregulatory non-shivering thermogenesis by trauma in cold-acclimated rats. J. Physiol. 238: 657-70 (1974)

150. STUPFEL, M.: Carbon dioxide and temperature regulation of homeothermic mammals. In: Carbon dioxide and metabolic regulations, ed. by G.G. NAHAS and K.E. SCHAEFER, pp 163-86, Berlin: Springer 1974

151. SVANVIK, J., J. TULLSTRÖM and I. WALLENTIN: The effects of hypercapnia and hypoxia on the distribution of capillary blood flow in the denervated intestinal vascular bed. Acta physiol. Scand. 74: 543-51 (1968)

152. SZEGVARI, G. and I. VÁRNAI: The effect of hypercapnia on heat production and colonic, muscle, and subcutaneous temperature in the rat. The site of thermoregulary heat production. Acta physiol. Acad. Sci. hung. 22: 65-72 (1962)

153. SZEGVARI, G., I. VÁRNAI and Sz. DONHOFFER: The effect of environmental temperature, hypoxia, and hypercapnia on total heat production and on the electrical activity of muscle in the rat. Shivering and non-shivering thermogenesis and the site of non-shivering heat production. Acta physiol. Acad. Sci. hung. 23: 49-62 (1963)

154. TAFARI, N. and J. GENTZ: Aspects of rewarming newborn infants with severe accidental hypothermia. Acta paed. Scand. 63: 595-600 (1974)

155. TAKANO, N.: Role of hypercapnia in blood lactate accumulation during acute hypoxia. Resp. Physiol. 4: 32-41 (1968)

156. THOMPSON, S.G.: Thermoregulation of the newly born. Suppl. No 2 to Reports of Ross Conferences on Pediatric Research, ed. by S.G. THOMPSON. Columbus: Ross Laboratories 1964

157. VARNAI, I., M. FARKAS and Sz. DONHOFFER: Thermoregulatory effects of hypercapnia in the new-born rat. Comparison with the effect of hypoxia. Acta physiol. Acad. Sci. hung. 38: 225-35 (1970)

158. VERAGUT, U.P. and L.L. SMITH: Circulatory changes during prolonged respiratory acidosis in normal and hemorrhaged dogs. Surg. Gynec. Obstet. 119: 513-19 (1964)

159. VERAGUT, U.P., W. SIEGENTHALER und U.F. GRUBER: Schock, in: Klinische Pathophysiologie, herausgegeben von W. SIEGENTHALER, 593-612, Stuttgart: Thieme 1973

160. VOGT, M.: Hormones in human plasma, edited by H.H. ANTONIADES, Boston: Little Brown and Co 1960, p. 582

161. WESTENRYK, N.: Über den Einfluß der Kohlensäureathmung auf die Körpertemperatur. Naunyn-Schmiedberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 47: 83-85 (1901)

162. WILLI, H.: Metabasisgefahren und -schäden. Mschr. Kinderheilk. 107: 83-90 (1959)

163. YOUNG, I.M.: Vasomotor tone in the skin blood vessels of the newborn infant. Clin. Sci. 22: 325-32 (1962)

164. ZEISEL, H.: Das Nebennierenmark: In: Die physiologische Entwicklung des Kindes, herausgegeben von F. LINNEWEH, S. 437-447, Berlin: Springer 1959

Herrn Professor Dr. J. Bierich danke ich für den Arbeitsplatz.

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. H. Mentzel für die Überlassung des Themas und die freundliche und immer hilfsbereite Unterstützung.

Mein Dank gilt auch den Ärzten und Schwestern der Station G in der Tübinger Kinderklinik. Sie haben mit großem Verständnis und Kooperationsbereitschaft wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

LEBENSLAUF

Am 17. April 1952 wurde ich, Thomas Rose, als Sohn des Lehrers Wilhelm Rose und seiner Ehefrau Traute Rose, geborene Schmidt, in Hannover geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Barsinghausen und Moringen, wo mein Vater als Realschullehrer und meine Mutter als Lehrerin tätig sind. Am 19.5.1971 legte ich die Reifeprüfung am Corvinianum Gymnasium in Northeim ab. Von 1968 bis 1971 studierte ich Musik an der Staatlichen Hochschule für Musik und Theater in Hannover.

Der Tod meines Bruders Christoph 1970 gab den Anstoß für das 1971 begonnene Medizinstudium in Tübingen. 1972 absolvierte ich dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1973 die Ärztliche Vorprüfung und 1975 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Ab 1975 setzte ich das Studium in Lübeck fort. Dort bestand ich 1976 den zweiten und am 15. Oktober 1977 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.